

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12月4日（水）

12：59～17：03

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イノブプレックスMD CVI+HVT ズエティス・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ポーシリスPCVIDAL MSDアニマルヘルス株式会社
（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

- ③バキシテックHVT+IBD

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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

- （④欠番）

⑤ガリプラント錠20mg、同60mg及び同100mg エランコジャパン株式会社

(新有効成分含有動物用医薬品)

*製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

⑥IDU「センジュ」 千寿製薬株式会社

(新有効成分含有動物用医薬品)

*製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

⑦エグゾルト MSDアニマルヘルス株式会社

(新効能動物用医薬品)

*製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

<動物用生物学的製剤調査会関係>

- ・製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの
- ・再審査が終了し各条を追加するもの

(3) 動物用医薬品の毒劇薬の指定の要否について

<動物用一般医薬品調査会関係>

- ・ジデシル（ジメチル）アンモニウム＝クロリド（塩化ジデシルジメチルアンモニウム）を有効成分とする動物用医薬品

(4) 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二条第五項から第七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12月24日農林水産省告示第2217号）の一部改正について

<動物用一般医薬品調査会関係>

- ・管理医療機器の一部を一般医療機器に移行するもの

(5) 動物用医薬品の休薬期間の可否及び動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

<動物用医薬品残留問題調査会関係>

- ・フルララネルを有効成分とする飲水添加剤

(6) 動物用医薬品の再評価判定について

<動物用医薬品再評価調査会関係>

・“京都微研，キャトルウィン-5Hs 株式会社 微生物化学研究所

【報告事項】

(1) 動物用体外診断用医薬品の製造販売承認等の可否について

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

①猫用ワクチンチェック スペクトラム ラボ ジャパン株式会社

(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】

5 閉 会

午後0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いたします。

初めに、本日の委員の出欠状況を確認いたしたいと思います。

本日は、笠井委員、工藤委員及び米倉委員及び前田委員から、ご都合によりご欠席とのご連絡をいただいております。また、筒井委員からは、少々ご都合で遅れるというご連絡をいただいております。

出席委員数が現時点で13名であり、成立要件の過半数を超えていますので、当部会が成立していることをご報告いたします。

それでは、最初に、動物医薬品検査所長からご挨拶をお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 皆さん、お忙しい中ご出席いただきましてありがとうございます。

今回も審議案件が多くなっておりまして、いつもより早い時間の開催になっておりますが、多くの先生に開始からご出席をいただきまして、重ねてお礼申し上げる次第でございます。

今日は、皆さんも、向こうで工事をしているので、若干お気づきの方もいらっしゃるかもしれませんが、この動物医薬品検査所の庁舎の移転について、今、検討を進めておりまして、このことについてご紹介をさせていただきたいと思います。

私どものこの現施設は、一番古いものになりますと、もう築60年を経過して、大変老朽化をしております。また、業務の拡充に応じて建て増しをしておりますので、使い勝手が大変悪いという状況でございます。

加えまして、その工事の関係ですけれども、東京都が府中から所沢にかけて幹線道路の建設を進めておりまして、これが私どもの敷地の中を通るというようなことになって、ここで業務を継続することが困難になったということで、庁舎を移転することを決定いたしました。

移転先はつくばでございまして、国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構の動物衛生研究部門と道を隔てた向かい側の場所に移転をします。時期は、まだ少し先ですけれども、令和7年度を予定しております。

つくばに移転することになりますけれども、今申し上げたような、動物衛生研究部門がすぐ隣にあるとか、研究機関がたくさんあるところの中に引っ越しをしますので、そういった研究機関と、今まで以上に連携を密に業務を進めることができるということで、動物

衛生を担う一機関として、今まで以上にしっかりと役割を果たしてまいりたいというふうに考えております。

委員の皆様には、移転するまでの間、少し工事の関係でご迷惑をおかけすることもあるかもしれませんが、ご理解のほどよろしくお願いをいたします。

それでは、本日は製造販売承認の可否の案件が7品目、生物学的製剤基準の改正、毒劇薬の指定の要否、使用規制省令の改正など、盛りだくさんです。それから、平成29年に行われた行政処分に係る案件として、再評価1品目もございます。

大変盛りだくさんの案件でございますけれども、忌憚のないご審議をいただければというふうに思っております。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。

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. 15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. 16としまして、事前のご意見（ガリプラント錠20mg、同60mg及び同100mg）。No. 17として、事前のご意見（IDU「センジュ」）。No. 18として、当日配布資料（“京都微研,, キャトルウィンー5Hs）。No. 19として、事前のご意見（“京都微研,, キャトルウィンー5Hs）。参考資料1－1としまして、薬事分科会審議参加規程。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. 1～3及び5～13、当日配信資料としまして、資料No. 14がございます。No. 4のケクストンにつきましては、現在、動物用医薬品残留問題調査会における審議結果に対し、申請者が対応中であるため、欠番とさせていただき、議事次第からも削除させていただきます。

これと関連し、審議事項（5）動物用医薬品の休薬期間の可否及び動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について、モネンシンナトリウムを有効成分とする強制経口投与剤についても削除させていただきます。

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方で操作いたします。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、1つお願いがございます。「動物用医薬品等部会の旅程について」を該当する委員にお配りしております。旅程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 ありがとうございます。

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 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、所属委員の薬事分科会規程第11条への適合状況の確認結果について、報告させていただきます。

薬事分科会規程第11条においては、「委員、臨時委員又は専門委員は、在任中、薬事に関する企業の役員、職員又は当該企業から定期的に報酬を得る顧問等に就任した場合には、辞任しなければならない」と規定しており、今回ご出席の委員の皆様より、薬事分科会規程第11条に適合している旨を申告いただいております。会議の開催の都度、書面を提出いただき、ご負担をおかけしておりますが、ご理解、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

それでは、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. 15をお手元にご用意ください。それでは、1ページ目をご覧ください。

申請品目、イノボプレックスMD C V I + H V T。申請者は、ゾエティス・ジャパン株式会社でございます。競合品目につきましては、ご覧の3製剤が挙げられております。

競合品目を選定した理由としましては、競合品目1及び2は、申請品目と同様の卵内投与用2価生ワクチンであり、平成30年度の売り上げが大きかったため選択しました。また、

競合品目3は、卵内投与用の単味ワクチンでございますが、申請品目と同じマレック病ウイルス1型を含み、平成30年度の売り上げが大きかったため選択したということでございます。

2ページをご覧ください。申請品目、ポーシリスPCV IDAL。申請者名は、MSDアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目は、ご覧の3製剤が挙げられております。競合品目を選定した理由としましては、本申請品目の用法及び用量は、3週齢以上の豚の頸部皮内に専用の針なし連続注射器を用いて0.2mLを1回注射する。効能または効果は、豚サーコウイルス2型感染に起因する死亡豚及び発育不良豚の発生率の低減、増体重低下の軽減、ウイルス血症発生率及びウイルス排せつ量の低減でございます。

競合品目1、2及び3は、いずれも筋肉内注射のワクチンであり、申請品目の用法及び用量とは異なりますが、効能または効果が類似しており、同じ疾病に対する抗原を含むワクチンで、販売量の多い品目であることから、競合品目として選定されました。

3ページをご覧ください。申請品目、バキシテックHVT+IBD。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。競合品目は、ご覧の3製剤でございます。競合品目を選定した理由でございますが、申請製剤は鶏のマレック病及び伝染性ファブリキウス嚢病を対象としたワクチンであるが、同種の製剤は承認されていないため、単味製剤で販売高の高いものから、マレック病凍結生ワクチンを2品目、鶏伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチンを1品目、それぞれ選定したということでございます。競合品目1は、鶏マレック病凍結生ワクチンのうち、本剤と同様にHVT FC126株を含有する品目中、最も販売金額が高いものでございます。競合品目2は、CVI988（リスペンス）株を含有する品目で、競合品目1と同程度の販売金額を有するためということでございます。競合品目3は、現在製造販売されている鶏伝染性ファブリキウス嚢病生ワクチン（単味製剤）のうち、最も販売高が高い品目であるためということでございます。1,000ドーズと2,000ドーズは別々の承認でございますが、参照した販売金額は合算のものということでございます。

4ページをご覧ください。申請品目、ガリプラント錠20mg、同60mg及び同100mg。申請者は、エランコジャパン株式会社でございます。競合品目は、ご覧の3製剤でございます。競合品目を選定した理由は、申請品目と同種同効品の売上高が上位のものから自社製品を除く3品目を選定したものでございます。

5ページをお開きください。申請品目、IDU「センジュ」。申請者は、千寿製薬株式

会社でございます。競合品目は、該当なしでございます。その理由としましては、同種同効品が動物用医薬品として承認されていないためということでございます。

6 ページをご覧ください。エグゾルト。申請者名は、株式会社インターベット、現MSDアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目は、2 製剤挙げられております。その理由としましては、効能及び効果、使用目的の観点から、市場において競合することが想定されるためということでございます。

7 ページをお開きください。7 ページの上の段は、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。左欄の基準名がありますが、そちらについて、影響を受ける企業は右側に記載しております。

次に、動物用医薬品の毒劇薬の指定の要否について影響を受ける企業リストでございます。こちら、影響を受ける企業としましては、ご覧の3つの企業が挙げられております。

次に、8 ページをご覧ください。こちら、上段の方は、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第二条第五項から第七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。ご覧のとおり、3つの企業が挙げられております。

次に、下の段ですが、動物用医薬品の休薬期間の可否及び動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について影響を受ける企業リストでございます。影響を受ける企業としましては、この3つの企業が挙げられております。

9 ページをご覧ください。こちら、再評価申請品目の“京都微研„キャトルウィンー5 H s”でございます。申請者名は、株式会社微生物化学研究所でございます。こちら、競合品目として、3つ挙げられております。競合品目を選定した理由としましては、まず競合品目1につきましては、牛アデノウイルス感染症及びヒストフィルス・ソムニ感染症以外の効能・効果が同一であり、売上高が他社競合品で1位であるためということでございます。競合品目2の選定理由としましては、牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザに対する効能・効果が類似しており、売上高が他社競合品で2位であるためということでございます。次が、競合品目3の選定理由ですが、ヒストフィルス・ソムニ感染症以外の効能・効果が同一であるためということでございます。

以上でございます。

○山田部会長　ありがとうございました。

それでは、ただいまの事務局からのご説明について、何かご意見等ございますでしょうか

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、委員からの申し出があった状況について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 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、利益相反に関して、審議、議決ともにご参加いただけない委員はいらっしゃいませんでした。

審議品目及び競合品目の資料作成におきましては、薬事分科会審議参加規程第6条に基づき、田島委員及び弓削田委員におかれましては、6番目のIDU「センジュ」において、利用資料作成関与者に該当する資料が確認されたため、申請者が提出資料として利用した当該資料についてはご発言いただけません。

また、関崎委員におかれましては、薬事分科会審議参加規程第8条に基づく申し出をいただきましたので、審議事項6においてご退出いただきます。また、関崎委員におかれましては、その後の議事につきましても、ご都合により戻られないことをご報告いたします。

そのほかの委員におかれましては、審議、議決ともにご参加いただけます。

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す。

それでは、田島委員、弓削田委員及び関崎委員におかれましては、審議開始の際に私の方からお声かけいたしますので、よろしくお願いいたします。

それでは、議事に入りたいと思います。

まず、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イノボプレックスMD CVI + HVT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、動物用生物学的製剤調査会座長の山本委員から、ご説明願います。よろしくお願いいたします。

○山本委員 山本でございます。よろしくお願いいたします。

まず、最初のイノボプレックスMD CVI + HVT、これはゾエティス・ジャパン株式会社から申請された製剤で、弱毒マレック病ウイルスCVI 988株と七面鳥ヘルペスウイルスFC126株を有効成分とする、鶏用の生ワクチンです。

当該申請は、既承認の製剤に発育鶏卵内接種を新たに加える変更の申請でございます。

本製剤は、11月6日に開催されまし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、新投与経路動物用医薬品ということで6年としております。

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、製剤について説明をいたします。まず、こちらの方で資料を動かしますので、皆様におかれましては、右肩のところを「自由」から「聴講者」に合わせていただきますよう、お願いいたします。今、97ページですが、大丈夫でしょうか。

それでは、説明させていただきます。97ページ、1-1.開発の経緯の表の1-1をご覧ください。既承認の内容との変更点について、記載がしてあります。

発育鶏卵内接種の用法の追加の申請でございますが、1羽当たりと1個当たりの投与ウイルス量は同じですが、投与量はひなにおいては0.2mLであったのに対して、発育鶏卵に対しては0.05mLと設定されました。

今、98ページの表の1-2が画面に出ているかと思います。それでは、説明を続けさせていただきます。こちらの表は、同種同効製剤について記載されています。

マレック病ワクチンは、単味及び種々の組み合わせの製品がありますが、下の2製剤がマレック1型とHVTの混合ワクチンでございます。この組み合わせで卵内投与という投与経路はありません。

127ページの9-1の表をご覧ください。こちら、安全性試験の概要の表となっております。無処置対照群、溶解液対照群、常用量群及び100倍用量群を設定し、安全性試験が行われました。一般状態、体重、ふ化率、血液学的・血液生化学的所見、病理所見が観察されましたが、常用量群にも100倍用量群にも被験ワクチンに起因すると考えられる異常等は認められず、卵内投与における被験ワクチンの安全性が確認されました。

表の2-1をご覧ください。こちらは製造用株の免疫原性に関する資料でございます。18日齢の発育鶏卵にそれぞれ両ウイルスを500または800PFUを投与し、ふ化5日後に強毒株で攻撃し、7週齢まで観察し、観察期間中に死亡した鶏を剖検して、マレック病に特徴的な病変の有無を調べました。7週齢時生存していた鶏も同様に剖検して、病変の有無を調べました。各ワクチンを500PFUずつ投与した群においても、防御が認められたということでございます。

表の14-2をご覧ください。本剤卵内投与群、本剤皮下投与群、陽性対照群として卵内投与のマレックの血清型2型とHVTの混合ワクチンの接種群が設定されました。こちら、臨床試験の表となっております。実施試験では、試験期間中にマレック病の発症がなかったと結論され、有効性は抗体陽性率で評価されました。抗体は、動物用生物学的製剤基準

のマレック病（マレック病ウイルスの1型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチンの抗体価測定方法を用いて、各ウイルスに対して、抗体価が40倍以上になった動物を抗体陽性としてみなしました。

表の14－7をご覧ください。こちら、結果でございますが、HVTに対する抗体応答においては、Day 0ではほとんどの個体が抗体陽性で、これは移行抗体と考えられました。Day 28及びDay 42の抗体陽性率は、本剤投与群が陽性対照群に対して、有意に低くなかったことから、有効であると判断されました。

表の14－8をご覧ください。こちら、CVIの抗体陽性率の結果となっております。CVIに対する抗体応答もほぼ同様の成績で、有効性が示されました。

こちら、149ページでございます。臨床試験の安全性評価の結果が記載されております。安全性は（a）ふ化率、（b）としてDay 1に異常が認められたひなの出現率、（c）としまして、一般状態の異常の発現頻度、増体重、飼料効率、死亡率、有害事象が評価されました。本剤の卵内投与による異常が認められなかったことから、本剤の安全性には問題がないと判断されました。

こちら、審議経過票でございます。

11月6日に動物用生物学的製剤調査会で、本剤につきましてはご審議いただき、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して6年間とするということになりました。

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、ただいまの説明に対して、ご意見、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、ご承認を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、新投与経路動物用医薬品として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、同じく動物用生物学的製剤調査会関係の②ポーションPCV IDALの製造販売容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座長の山本委員から、ご説明をお願いいたします。

○山本委員 ポーシリスPCV IDALは、MSDアニマルヘルス株式会社から申請された製剤で、豚サーコウイルスのORF 2 遺伝子を導入した組換えバキュロウイルスの不活化抗原を有効成分とした、豚用の不活化ワクチンで、専用の針なし連続注射器を用いて接種する製剤です。

本製剤は、11月6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、新投与経路動物用医薬品ということで6年としております。

詳細につきましては、事務局から説明があります。よろしくお願いします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。資料2のポーシリスPCV IDALについて、説明させていただきます。

ページが111ページになってございますでしょうか。それでは、表の1-1-3をご覧ください。

本剤は、申請者が承認を取得しております、ポーシリスPCVと同じ主剤、アジュバントが使用されています。ポーシリスPCVの1頭当たりの投与量が2mLに対して、本剤は0.2mLです。少ない投与量でも、十分な有効性が得られるよう、本剤1mL中のELISA抗原価は、ポーシリスPCVより高く設定されております。

また、ポーシリスPCVは筋肉内注射でございますが、今回申請されていますPCV IDALにつきましては皮内投与ということでございます。

表の1-4-2をご覧ください。国内において承認されているPCV2を主剤とする単味ワクチンの一覧表でございます。申請者が承認を取得しているポーシリスPCVと合わせて、5製剤が承認されておりますが、全て投与経路は筋肉内投与でございます。

本剤は、専用の針なし注射器を使用しまして、0.2mLを皮内に投与しますが、皮膚には免疫細胞が多く存在することが知られており、少ない抗原量であっても高い免疫効果が期待できること。また、注射針を使用しないため、注射針を介した豚から豚への感染症の伝播を防ぐことができること。そのほかに、注射時に破損した注射針が畜体に残留する可能性がないことなどを本剤の有用性及び特徴として、開発がされました。

こちら、表の5-1-1は、安全性に関する試験の概要となっております。安全性試験は、20～21日齢の豚を対照群に10頭、被験群に20頭をそれぞれ割りつけし、対照群には生理食塩液、被験群には本剤を、それぞれ専用の針なし注射器を用いまして、0.2mLずつ頸部皮内に注射し、一般状態、体温、注射部位の観察、体重の測定、病理組織学的検査を

行っております。本剤の投与におきまして、注射部位に紅斑、腫脹、熱感が認められた結果となりましたが、それらの所見は注射後4週までに消失することが確認されております。また、一般状態、体温及び増体重には、投与に起因する変化は見られず、本剤の豚に対する安全性が確認されました。

なお、妊娠豚を用いた安全性試験は実施していないことから、使用上の注意で、妊娠中の豚または繁殖の目的で飼育している豚については注射しないことと記載しております。

こちら、薬効薬理に関する試験を一覧表で示したものでございます。

表の6-3-1-1は用量設定試験でございますが、本剤の予定用量であるPCV抗原量1ドーズ、0.2mL当たり、ELISA抗原価として2,000単位を含む試作ワクチン群、その4分の1用量の抗原量を含む試作ワクチン群及び対照群を設定し、試作ワクチン群にはそれぞれ0.2mLを用法・用量に従って頸部皮内に1回投与し、投与後3週に攻撃を行った試験をしております。

図の6-3-1-1にELISA抗体価の推移、図の6-3-1-2、図の6-3-1-3に血清中の定量PCR値、図の6-3-1-4、図の6-3-1-5に糞便スワブの定量PCR値、中段の図の6-3-1-6にリンパ組織/肺の定量PCR値の成績をそれぞれ示しております。これらの成績から、0.2mL当たり、ELISA抗原価として500単位を含んでいれば、PCVに対する免疫が付与されること、また予定されるELISA抗原価が2,000単位である本剤には、十分な量のPVC2抗原が含まれていることが確認されました。

こちら、図の6-3-7-1をご覧ください。この図は、PCV2 ELISA抗体価と攻撃または自然感染後の定量PCR値の関係について示したものです。攻撃時又は自然感染が生じたと考えられる時点におけるELISA抗体価が、 $3 \sim 4 \log_2$ 以上であった場合、血清における定量PCR値、糞便スワブ、扁桃、鼠径部リンパ節、肺での定量PCR値は、対照群に比べて有意な低下が認められたことから、本剤の最小有効抗体価は $3 \log_2$ と考えられました。

また、こちらの考察の欄ですが、実験室内の攻撃試験、自然感染が見られた実験農場での試験、海外で実施した野外試験の結果を解析しまして、本剤の有効性は、本剤を投与するときの移行抗体の影響を受けなかったということが観察されました。

次に、臨床試験の結果でございます。

表の7-1-1をご覧ください。臨床試験は、2カ所の養豚場におきまして、21～27日

齢の子豚計60頭の頸部皮内に本剤0.2mLを1回投与しております。対照群は、PCV2ワクチンを投与しない陰性対照群、計60頭を使用しております。PCV感染症に対する本剤の有効性の評価は、PCV2感染に起因する死亡豚及び発育不良豚の発生率、増体重、ウイルス血症の発生率、ウイルス排せつ量（糞便スワブのウイルス量）の4項目とされました。飼育施設にPCV2の発生があったことから、流行があったということを判定基準として、判定基準に基づき判定したところ、設定した4項目において、全て有効と判断されました。このことから、本剤を投与しました試験群では、対照群に比べ、PCV2感染に起因する死亡豚及び発育不良豚の発生率の低減、増体重低下の軽減、ウイルス血症発生率及びウイルス排せつ量の低減が見られたことから、これらの成績をもちまして、本剤の効能・効果と設定されました。

安全性の評価でございます。安全性評価は、臨床観察、注射部位の観察、増体重、育成率で判定がされました。注射部位に腫脹、硬結、紅斑及び熱感が認められましたが、腫脹は投与後5週、硬結は投与後7週、紅斑は投与後4週、そして熱感は投与後の1日の時点でそれぞれ消失いたしました。また、注射部位における局所反応のほかには、投与に起因する異常が観察されなかったことから、安全性に問題はないと判断されました。

なお、注射部位の所見につきましては、使用上の注意に記載し、情報提供をすることとしています。

こちら、審議経過票でございます。11月6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、別紙1のとおり、本申請については、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、新投与経路動物用医薬品ということで6年間とするとされました。

条件としましては、申請製剤の針なし注射器を用いた投与方法による、接種動物間の交差汚染のリスクに関して、文献情報や海外での承認時の評価に関する資料等により説明することということでございました。

申請者からは、文献情報、海外での承認時の評価、海外での申請製剤の使用実績、そのほかの情報により、これらのことから申請製剤の針なし注射器を用いた投与方法による、接種動物間の交差汚染のリスクは、従来の注射器を用いた投与方法に比べて、低減されると考えられる。しかしながら、針なし注射器を用いてワクチンを接種することによって、接種動物間の交差汚染のリスクがゼロになるものではないことから、将来、申請する製剤の販売促進を進めていく中で、「針なし注射器 IDAL」の特徴等について、ご使用いた

だく獣医師の先生等への情報提供に取り組むとの回答がありました。

当該接種法によつての交差リスクはゼロではありませんが、低減されると想定されたため、当該リスクについては申請者から使用者へ状況を知ってもらい、今後リスクが許容できない状況等が発生しましたら、その時点でリスク評価をすることとしたいと考えております。

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つきまして、ご意見、ご質問等がございましたら。

どうぞ。

○磯貝委員 まず、168ページの図の6-3-1-6のところにaやbと書いてありますが、このa、bについて、きちんと脚注に書いておいた方がよろしいかと思います。その上の図の6-3-1-5のa、bも同様です。何もないとわかりづらいので、いかがなものでしょうかと思います。

第2点目、200ページの真ん中あたりのところだと思いますけれども、ウイルス血症の発生率だったか、1.04という数字が出てきています。下から6行目のところで、施設2の投与後8、12及び20週における試験群のウイルス排せつ量は0.14、1.02及び0.00となっています。この1.02は、数値ミスではないということを、一応確認しておいた方がいいかと思います。対照群の排せつ量が4.80、2.96及び0.76になっています。確かに、各時期に比べれば有意差は出てくると思うのですが、この対照群の20週で0.76より、試験群の12週で1.02と高くなっている。もしかしたら、0.02とかというミスではないかなと気がなりましたので確認です。よろしくお願いします。

○事務局 ありがとうございます。

今いただきました箇所につきましては、確認しまして、適切に修正させていただきたいと思います。

○山田部会長 よろしいですか。他には。

○鬼武委員 本質的なことではないかもしれませんが、最初の説明の、針なしということで、針なしということが針を使うよりも何か有効性があるようなご説明があつて、最後のところで結果を見ていると、針なしのところは注意喚起が必要だという、このロジックのところについて、最終的には申請者としては針なしで今回開発ということですが、その辺は今後の課題になるのでしょうか。最初のところでは、針がシリンジに残ら

ないとか他に移らないということで、有用性があるように、私には聞こえて、最終的には注意のところで、動物用生物学的製剤調査会の方でも条件となったような感じを受けたのですけれども。結論としては、こういう注意喚起のところでいいのでしょうかというのが、ちょっと気になりました。

○事務局 今ご意見いただいたところにつきまして、今の通常の針の注射器の場合、複数の豚に同じ針を使って注射するというのが、現場では実際されているので、針なしにすることによって、動物体内に針が入らない。刺す前、後の動物間での交差汚染というところが、針なし注射器の方が刺さらないので明らかに出不入だろうと。そういう部分はあるのですけれども、今、交差汚染をなくすために、なるべく針を交換しましょうという方向性にはあるところなのですけれども、現場的に確実にそれが浸透し切っているわけではないので、針なし注射器を使うメリットはやはり現状ではあるということです。ただ、針なし注射器を使うことによって、交差汚染のリスクが全くのゼロになるというように誤解されないために、注意喚起はしていくべきではないかというところでの話です。

○山田部会長 よろしいですか。

○鬼武委員 理解しました。

○山田部会長 他には、ございますでしょうか。

それでは、議決に移りたいと思います。特にご意見ないようですので、ご承認をいただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新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 それでは、次も動物用生物学的製剤調査会関係です。③バキシテックHVT+IBD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座長の山本委員から、ご説明お願いいたします。

○山本委員 バキシテックHVT+IBD、これ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製剤で、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来のVP2たん白発現遺伝子を導入した組換え七面鳥ヘルペスウイルスを有効成分とする鶏用の生ワクチンです。

本製剤は、11月6日に開催されまし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、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年としております。

詳細については、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。

資料3の376ページでございます。本申請製剤の有効成分vHVT013-69株は、七面鳥ヘルペスウイルスFC-126株を親株として継代して得られたvHVT株に、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス52/70株由来のVP2遺伝子を挿入して構築した遺伝子組換え体でございます。

申請品目の必要性等について、ご覧ください。

家畜伝染病予防法において、マレック病及び伝染性ファブリキウス嚢病はいずれも届出伝染病に指定される疾病であり、これらをコントロールすることは養鶏産業において非常に重要と考えられております。免疫抑制疾病であるこれらの疾病に対して、防御を早期に誘導するためには生ワクチンの早期投与が推奨されますが、伝染性ファブリキウス嚢病の生ワクチン、特に弱毒化が進んだひな用のワクチンによる免疫能付与には移行抗体の与える影響が大きいとされております。

一方、HTVは細胞随伴性ウイルスであることから、液性免疫である移行抗体の影響を受けにくく、初生ひなあるいは発育鶏卵を対象動物とする製剤が多く市販されています。そのため、これまで国内で製造販売承認を取得している伝染性ファブリキウス嚢病及びマレック病に対する混合ワクチンはございませんでした。

卵内投与及び皮下投与のいずれも可能なMDV及びIBDVの混合ワクチンである本剤は、生産者の利便性を高め、ワクチン投与に関連する労力の軽減につながるということで開発されました。

次に、安全性に関する資料について説明いたします。

表の9-1をご覧ください。表にプロトタイプとありますが、本申請製剤は米国での製造となります。しかしながら、こちらで書いてあるプロトタイプというものは欧州での製造品を指しております。プロトタイプを用いて、常用量及び高用量での単回投与試験を実施した結果、いずれもマレック病ワクチン及び伝染性ファブリキウス嚢病ワクチンとしての安全性が確認されました。さらに、プロトタイプと本剤の同等性試験を実施しました結果、申請製剤は同等であるということが確認されましたので、本剤は安全であると考えられました。

表の10-2をご覧ください。本剤の薬効薬理に関する資料について、説明させていただきます。

きます。本剤を用いて攻撃試験を実施した結果、MDVに対する最小有効抗原量は卵内投与時の〇〇〇〇PFU/ドーズ、IBDVに対する最小有効抗原量は皮下投与時の〇〇〇PFU/ドーズであることが確認されました。なお、米国の9CFRの規定では、製品のウイルス含有量規格は、マレック病ワクチンでは最小有効抗原量の2倍以上、伝染性ファブリキウス嚢病ワクチンは最小有効抗原量の $10^{0.7}$ 倍を超えることと、それぞれ定められていることから、マレック病ワクチンとしての本剤の規格は〇〇〇〇PFU/ドーズ、伝染性ファブリキウス嚢病ワクチンとしての本剤の規格は〇〇〇〇PFU/ドーズと算出されたことから、本剤のウイルス含有量の規格は、3,880PFU/ドーズとして設定されました。

表の10-3をご覧ください。本剤は、〇〇〇〇PFU/ドーズの皮下投与により、伝染性ファブリキウス嚢病に対する免疫が少なくとも8週持続し、〇〇〇〇PFU/ドーズの卵内投与により、伝染性ファブリキウス嚢病に対する免疫が少なくとも10週間持続することが確認されました。伝染性ファブリキウス嚢病は2～10週齢の、特にひなの時期に発生しやすいとされていることから、臨床的に十分意義がある免疫持続だと考えられました。

一方、マレック病に対する免疫持続期間の試験は実施していませんが、マレック病の臨床症状は、ふ化後ごく初期に感染したマレック病ウイルスに起因することがわかっております。本剤は、卵内投与または1日齢のひなに接種するワクチンであり、移行抗体の持続を考慮すると、移行抗体による防御からワクチンによる防御が切れ目なく持続すると考えられます。また、ヘルペスウイルスは持続感染するため、免疫原として宿主免疫を刺激し続けることにより、マレック病に対する免疫は長期にわたって維持されると考えられることから、本剤のマレック病に対する免疫持続期間の設定は必要ないと判断されました。

次に、臨床試験について説明させていただきます。

表の14-1をご覧ください。臨床試験に関する概要の表でございます。本剤卵内投薬群、本剤皮下投薬群、対照群としてHVT生ワクチン及びIBD生ワクチン接種群が設定されました。有効性の主要評価項目を、HVTに対するFA抗体価及びIBDVに対するELISA抗体価とし、42～43日齢時点における本剤投与群の抗体価が、対照群と比較して同等以上の場合を有効として試験が実施されました。その結果、42～43日齢のHVTに対するFA抗体価は、本剤卵内投薬群及び本剤皮下投薬群のいずれも対照群と同等であり、IBDVに対するELISA抗体価のS/P値は、本剤卵内投薬群及び本剤皮下投薬群のいずれも対照群と比較して有意に高い値を示しました。

安全性試験の結果は、臨床観察において、薬剤投与との因果関係が疑われる症例は確認

されなかったこと。副次的評価項目のふ化率、へい死・瀕死率は対照群と比較して同等、またはそれ以下であり、体重は対照群と比較して同等以上だったことから、本剤は安全であると考えられました。

こちら、14-2、有効抗体価獲得個体の割合を用いた、国内野外臨床試験の再解析ですが、この試験は生物調査会からの指摘により、国内野外臨床試験の結果について有効性抗体価獲得の割合を求める解析が実施されました。HVTのFA抗体価は動物用生物学的製剤基準に準じて、有効抗体価は40倍以上とし、IBDVは使用したELISAキットのプロトコールに基づき、S/P値0.299以下を陰性としていることから、0.3以上を陽性と判断し、解析が行われました。

図の14-3ですが、HVTに対するFA抗体価陽性率の推移を示しております。観察期間中のHVTに対するFA抗体価陽性率の推移は、肉用鶏及び採卵鶏のいずれにおいても、本剤投与群と対照群とではほぼ同様でございました。また、抗体価陽性率を42または43日齢で比較したところ、いずれの投与経路におきましても、本剤投与群は対照群と同等の抗体価陽性率を示しました。また、この推移は抗体価の幾何平均を解析した場合と同様の推移を示しました。

図14-4、こちらはIBDVに対するELISA抗体価陽性率の推移を示したものです。IBDVに対するELISA抗体価（S/P値）陽性率の推移は、本剤投与群では観察期間中100%の陽性率を示したのに対し、肉用鶏の対照群では陽性率が28日齢から下がり始め、42日齢では有意に低い値を示しました。抗体価陽性率を42または43日齢で比較したところ、いずれの投与経路においても、本剤投与群は対照群と同等以上の陽性率を示しました。また、採卵鶏でも42日齢には、対照群で陽性率が低下しておりました。抗体価の幾何平均値を解析した結果と同様の傾向だと考えられました。

以上より、有効抗体獲得個体の割合で解析した場合も、マレック病及び伝染性ファブリキウス嚢病に対して、本剤は有効であることが考えられました。

こちら、審議経過票でございます。

11月6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に上程して差し支えないと。

なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品として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つきまして、ご意見、ご質問等がございましたら、お願いいたします。よろしいですか。

それでは、特にないようですので、ご承認いただけたものと認めたと思います。

○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。

○山田部会長 それでは、次は動物用一般医薬品調査会関係ですけれども、進行上の都合により、⑦番のエグゾルト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、先に審議したいと思います。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 エグゾルトはMSDアニマルヘルス株式会社から申請されました、フルララネルを有効成分とする製品で、鶏に寄生するワクモの駆除を効能または効果とする、飲水添加剤であります。

本製剤は、11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、事前の調査審議を終了し、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、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないということが妥当と判断されました。

詳細に関しましては、事務局からご説明があります。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。

資料7の1ページが開いていますでしょうか。本製剤は、株式会社インターベット、現MSDアニマルヘルス株式会社から申請されましたエグゾルトでございます。

有効成分はフルララネルであり、1mL中にフルララネル10mgを含有します。

効能または効果は、鶏に寄生するワクモの駆除でございます。

用法及び用量は、体重1kg当たりフルララネルとして0.5mg（製剤として0.05mL）を飲水に添加して、7日間隔で2回投与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。

有効成分フルララネルは、日産化学株式会社により合成されたイソキサゾリン系化合物で、節足動物のノミやマダニに対して高い効果を有します。フルララネルは犬及び猫用の

ノミ・マダニ駆除剤として開発が進められ、国内でも動物用医薬品ブラベクト錠として承認を取得し、現在、世界各国で販売されております。その後、フルララネルは鶏に寄生するワクモに対してもすぐれた効果を示すことが確認されたことから、EUで開発、2017年8月に欧州医薬品庁で承認を取得しました。ワクモによる被害は世界の温帯地域で深刻な問題であり、日本も例外ではないことから、これと同じ製剤を日本においても申請するに至りました。

国内で承認されているワクモの駆除剤は、そのほとんどが畜鶏舎環境に散布または噴霧するタイプの薬剤です。そのため、散布による環境中への薬剤の暴露、散布むら、作業に多大な労力や時間がかかるなど問題も多くありました。本剤は飲水投与剤で、既存の薬剤と用法が異なります。

ワクモに対するフルララネルの作用機序は、ノミやマダニ類と同様に、節足動物のGABA作動性塩素イオンチャンネルに作用し、塩素イオンの神経細胞流入を阻害することにより過度の興奮を起こさせ、死亡させると考えられています。

現在、ワクモの駆除には、スピノサド、エトキサゾール、ペルメトリンなどを含む化合物が使用されております。フルララネルは、これらの剤と作用機序が異なり、既存剤に耐性を獲得したワクモに対しても効果が期待できると考えられました。

製剤の安定性試験成績を示します。本剤は、長期保存試験及び加速試験において、製造後36カ月間安定であり、光に対しても安定であることを確認しております。飲水添加後の安定性試験や、開封後の安定性試験も実施しております。

原薬の毒性試験成績の一覧を示します。フルララネルの催奇形性及び変異原性は認められず、また皮膚刺激性、眼刺激性並びに皮膚感作性も陰性を示しました。

製剤の毒性試験成績を示しました。製剤の急性毒性試験のLD₅₀は2,000mg/kgより大きく、本剤の皮膚刺激性及び眼刺激性は認められませんでした。皮膚感作性試験においては、10%の軽度の感作性が見られましたが、これは48時間後に消失しました。

次に、安全性試験を示します。

約28週齢の採卵鶏に対する安全性試験は、予定される臨床適用量の1～5倍量を3日間連続、7日間隔で2回投与しました。その結果、少数の卵に異常が、血液検査の一部の項目及び臓器重量に有意差が認められましたが、投与に起因する所見は認められませんでした。

また、3週齢のブロイラーに臨床投与量の5倍量までを7日間隔で6回投与した試験で

は、一部の項目で有意差が見られましたが、用量に関係なく、本剤の投与に起因する所見は認められなかったことから、安全性には問題がないものと判断しております。

製剤を鶏の産卵ピーク時に、臨床用量の3倍の量を7日間隔で4回投与し、生殖安全性を見た試験も実施しました。投与と関連があると思われる影響は認められず、安全性には問題がないと判断されました。

薬効薬理試験について示します。フルララネルはワクモに対して、接触より経口で活性が高く、経口で0.1ppm以上を摂取すると100%の効果を示すことが確認されました。

また、本剤を鶏に投与し、用法・用量を検討したところ、フルララネルとして0.5mg/kgを7日間隔で2回、鶏に飲水経由で投与することにより、15日間98～100%の効果を示すことが確認されました。

さらに、海外の異なる生産タイプの農場で、自然寄生したワクモに7日間隔で2回、飲水投与して実施した野外試験では、農場の清掃など衛生対策を十分に行うことで、さらに長期間の効果が得られることが確認されました。

ラセミ体のフルララネルを鶏に投与したときの薬物動態について示しました。

鶏にフルララネル0.5mg/kgを単回経口投与したときの血漿中濃度は、S体よりもR体で高く、フルララネルの最高血漿中濃度は、0.5mg/kgを経口投与したとき、599.7ng/mL、最高血中濃度到達時間は4時間、バイオアベイラビリティは91%でした。

また、表の9-2-4になりますが、半減期はR体で2.3日、S体で1.8日でした。

鶏における血漿たん白への結合率は99.9%と、非常に高い値を示しました。

臨床試験成績を示します。国内2カ所の農場において、それぞれ投与区及び対照区を設定し、投与区には本剤を予定される用法・用量に従って7日間隔で2回飲水中に添加して経口投与しました。対照区は無処置としております。

投与1日前、投与後4、9、14、28及び42日にトラップに捕獲されたワクモをカウントし、投与区と対照区を比較しました。その結果、2カ所の養鶏場ともに、4～42日まで投与区のワクモは対照区と比べ捕獲数が少なく、ワクモ減少率の有効率はいずれも99～100%を示しました。

また、試験期間中、鶏の一般状態、産卵率に異常は認められず、死亡率も両区間で有意差は認められませんでした。

最後に、残留試験について説明します。2カ所の施設において、予定する臨床適用量を7日間隔で2回経口投与し、最終投与後、1、2、4、7及び10日に、肝臓、腎臓、皮膚、

脂肪及び筋肉を採取し、臓器・組織中のフルラネル濃度を測定しました。

臓器・組織中では、肝臓で最も高い残留が見られました。

また、1カ所の施設で、初回投与2日前から、初回投与20日目まで採卵し、同様に鶏卵中のフルラネル濃度を測定しました。鶏卵で最も高い値を示したのは、最終投与7日後、平均約0.83 μ g/gでした。

休薬期間の評価には、EUで設定されたMRLを推定MRLとして使用しております。推定MRLに基づき、残留試験結果について、休薬期間の評価を行い、鶏では14日と設定しました。

なお、卵については、先ほど示しました統計解析の結果から、休薬期間が7日と算出されましたが、図に示しましたとおり、検出された残留濃度は全時点において、EUで設定された基準値の1.3ppmを下回り、分析結果から推定される最大残留濃度は99%以上の確率でこの値を上回ることなく、休薬期間の設定は不要としました。

以上の結果から、効能・効果を鶏に寄生するワクモの駆除とすることは妥当であると判断しました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年10月31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、1点だけ条件がございました。

使用上の注意において、フルラネルの環境に及ぼす影響に配慮した記載を追加することというものでございます。使用上の注意の取り扱い及び廃棄のための注意に記載を追加することで整理がなされ、調査会の先生方からご了解をいただきました。

また、令和元年11月5日には、動物用一般医薬品調査会が開催されました。その結果ですが、特にご指摘等ありませんでした。

これにより、調査会における承認の可否に関する事前の調査審議を終了し、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。

なお、本製剤につきましては、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで2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。

原薬の毒性試験結果一覧をご覧ください。

原薬であるフルラネルについては、ブラベクト錠の承認時に既に審議済みであり、毒劇薬の指定はされていません。

製剤の毒性試験一覧表をご覧ください。

製剤の経口及び経皮において、急性毒性を実施しており、いずれもLD₅₀が2,000mg/kgを超えることが示されていることから、原薬と同じく製剤についても毒劇薬の指定は必要ないと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 2点質問させてください。1点目は、今回のこの薬剤は、鶏ということで鶏卵と、それからブロイラーといいますか、食用鶏両方に使えるということでしょうか。また、ワクモは鶏の外皮に付くのでしょうか、それとも鶏舎内に、そういうワクモが出てくるのでしょうか。

2点目ですけれども、そういう場合にこういう飲水に、普通は外皮なり外での薬剤の駆除というのが一般的だというふうに私は思っていたのですけれども、飲水に、わざわざ飲ませるという薬剤の使い方というのは、これは一般的なものでしょうか。以前に、私の記憶では、農薬が動物用医薬品として1剤承認されたときに、日本で確か飲ませて、ハエの駆除という薬剤があったと思うのですが、承認されたけれども、実際に使われなかったようなものがあつたので、こういう飲水に添加をして効能をあらわす使い方というのは、今一般的なものでしょうか。普通は何か素人的に考えると、外からの駆除といいますか、そういう薬の駆除というふうなのが一般的で、飲ませるのは何となく経路としては違うような気がするのですけれども。

○山田部会長 河上先生。

○河上委員 ご存じのとおりダニですので、鳥、特に鶏の場合ですと、羽毛の下に隠れて、皮膚に直接ついて吸血をすると、寄生するということですので、散布する薬剤ですと、ダニの寄生は予防できたとしても、既に寄生して吸血しているダニに対する効果というのは、やはり下がってしまうのではないかと思います。そういった点、吸血している最中のダニに対しても効果があるという点では優れた薬剤ではないかと思いますし、地面で飼育しているようなブロイラーにしても、あるいは一頭一頭個別に飼育している、卵を採取するための鶏、両方にも当然効果が期待できる薬剤だろうと思いますが、事務局、いかがですか。

○事務局 本剤、審査を担当いたしました検査第二部より、ご説明申し上げます。

ただいま、河上座長からご説明ありましたとおり、ワクモの生態を考えますと、非常に

合理的な製剤設計であると考えております。また、食用動物、特に鳥等で、こういった飲水で投与して外寄生虫をとというような製剤が今まであったかどうかは、私の記憶の限りですと、初めてかなと思います。

しかしながら、本剤フルララネルに関しましては、ご質問ありましたとおり、犬猫等でも使われておりますけれども、そちらでは経口で使っておりまして、同じようにダニの駆除ができるようになりますので、本成分の作用機序を考えますと、その応用というような形になるのかなと思います。

また、ブロイラーとレイヤーと両方に使用可能かということでございますが、こちらの方につきましては、両方に使用可能でございます。

以上でございます。

○山田部会長 よろしいですか。

○鬼武委員 説明ありがとうございました。理解できました。

○山田部会長 他にご質問等ございますか。

○関崎委員 後で追記した、環境への影響というところですけども、下水等へ流すことがないようにという注意書きはそのとおりだと思うのですが、これは実際守られるのだろうかというのが少し心配です。もし、守らない人がいた場合に、その影響というのはどうなのでしょう。

○事務局 回答致します。まず、本剤の使われ方ですけども、飲水に添加するというところでございまして、通常、今の養鶏の形態からすると、給水ラインの中にタンクもしくはミキサー等を通して混合されるものと思います。基本的には、よほど事故等で排水等がない限りは、大量に排出されるということは恐らくないだろうと考えております。

ただ、これを検討するに当たりまして、一番問題になったのがやはり薬液や薬剤そのものを廃棄してしまう時が一番問題になるだろうと考えまして、それに関しては、できる限り使用上の注意で記載できる限りのことを、前例にとらわれずに検討した結果、調査会の委員のご了解をいただいたところでございます。

以上でございます。

○山田部会長 よろしいですか。

この噴霧する製剤の方の、注意書きというのはどのようなになっているのでしょうか。

○事務局 基本的には、やはり地方自治体の条例が、地方自治体によって若干規定が異なるようですけれども、それに従った廃棄をなさいということで、完全に一緒ではないで

すけれども、同様な使用上の注意が書かれております。

○山田部会長 環境への負荷という点では、噴霧剤の方が大きいような気がするのですけれども。

○事務局 廃棄するという意味のところでは、先程説明したようなものですし、使用した際の、噴霧のものであれば、例えば、鶏体等にかからないようにというような注意書きはあるのですけれども、全く関係のないところに噴霧をするということは恐らくないと思うので、その範囲で注意喚起をしているところでございます。

○山田部会長 他にございますでしょうか。

○山本委員 廃棄時の注意ということでいただきましたけれども、実際にこの製剤は環境中に出た場合に、例えば日光等で分解される等という形になるのですか。それとも、積極的に何か特別な処理、化学処理をすることによって無毒化されるとか、そういう形になるのですか。

○事務局 概要書の18ページの1.12のところに、環境運命、土壌残留試験における半減期は30日であるとか、あるいは半減期が9日であるというようなデータもございます。抗菌活性はもちろんないのでございますけれども、このような情報はございます。

○山田部会長 よろしいでしょうか。

○山本委員 はい。

○山田部会長 他にご質問、ご意見等ございますでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思います。いくつかご質問が出ましたけれども、特にクリティカルなご意見等がないということで、ご承認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。

本剤につきましては、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。

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 続きまして、関連する審議事項、(5)動物用医薬品の休薬期間の可否及び動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について、フルララネルを有効成分とする飲水添加剤に関して、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 ただいまご審議いただきましたエグゾルトについて、使用規制省令の一部改正案についてご説明させていただきます。

資料No. 11、使用規制省令新旧のファイルが開かれていますでしょうか。

今回の改正案は、本剤の有効成分であるフルララネルの鶏に対する基準を新たに追加するものとなります。

使用規制省令の別表第1の表の、動物用医薬品の欄に「フルララネルを有効成分とする飲水添加剤」、動物用医薬品使用対象動物欄には「鶏」、用法及び用量欄には「1日量として、体重1kg当たり0.5mg以下の量を飲水に混じて経口投与すること」、使用禁止期間欄には「食用に供するためにと殺する前14日間」を追加します。

説明は以上になります。ご審議のほど、よろしくお願いいたします。

○山田部会長 ありがとうございました。

ただいまのご説明に関しまして、ご意見、ご質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

原案どおり、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、使用基準の設定改廃に当たっては、厚生労働大臣に意見を聞くこととなります。

○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ガリプラント錠20mg、同60mg及び同100mgの製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 ガリプラント錠は、エランコジャパン株式会社から申請されました、グラピプラントを有効成分とする製品であり、犬の慢性骨関節炎に伴う疼痛及び炎症の緩和を効能または効果とする経口投与剤であります。

本剤は、11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調査審議を終了し、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、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで6年、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないということが妥当と判断されました。

詳細に関しましては、事務局からご説明があります。お願いいたします。

○事務局 ご説明させていただきます。

本製剤は、エランコジャパン株式会社から申請されました、ガリプラント錠20mg、60mg及び100mgでございます。

有効成分はグラピプラントであり、錠剤の種類により、1錠中のグラピプラントの量が20mg、60mg、100mgとございます。

効能又は効果は、犬の慢性の骨関節炎に伴う疼痛及び炎症の緩和となります。

用法及び用量は、その上のところにありますが、犬の体重1 kg当たりグラピプラントとして、1.5～2.9mgとなるような錠剤の組み合わせで経口投与するものでございます。

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。

有効成分のグラピプラントは、ピプラント系の抗炎症及び鎮痛作用を持つ物質であり、炎症及び疼痛に関与するプロスタグランジンE₂の受容体の一つであるEP4に選択的に作用することから、EP4阻害剤と呼ばれ、プロスタグランジンE₂による炎症及び疼痛を選択的に抑制します。すなわち、他の3つのプロスタグランジンE₂受容体を介した生理活性は維持したまま、骨関節炎に付随する痛みと炎症を軽減させ、また、アスピリンに代表されるCOX阻害による非ステロイド性消炎鎮痛剤とは異なり、プロスタノイド産生を妨げないことから、プロスタノイドの恒常性にかかわる生理活性を維持しつつ、プロスタグランジンE₂介在性の疼痛並びに炎症を抑制するものです。そのため、従前の消炎鎮痛剤であるステロイド並びに非ステロイド性消炎鎮痛剤の課題であった各種の副作用の軽減または解消が期待されました。

海外における審査状況ですが、本剤は米国及び欧州28カ国で既に承認となっております。安定性試験一覧を示します。

原薬については、表に示す条件で安定性試験を実施し、長期保存試験で24カ月間及び加速試験で6カ月安定であることが確認されています。

製剤の安定性については、長期保存試験で36カ月間及び加速試験で6カ月間安定であることが確認されています。

開封後の安定性についても試験を実施し、実際の使用状況においても安定であることを確認しております。

毒性試験結果の一覧を示します。グラピプラントのラットに対する毒性は比較的弱く、単回経口投与の無影響量は1,000mg/kgでした。

催奇形性は陰性、変異原性はヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験は陽性でしたが、小核試験では陰性でした。

申請製剤を用いた、犬の対象動物安全性試験は実施されておりませんが、慢性毒性試験において、犬を用いた9カ月の反復投与試験を実施しています。そこで、この9カ月反復投与毒性試験データにおいて、安全性試験としての再解析を行いました。

なお、この試験は最終製剤である錠剤ではなく、有効成分グラピプラントをメチルセル

ロース溶液に溶解して調製したものであったため、錠剤とこの懸濁液との薬物動態の違いを確認する目的でブリッジング試験を行っており、製剤間の吸収率について比較も行っております。

この9カ月間、反復投与試験の投与量は、グラピプラントとして1 mg、6 mg、50mg/kg/日ですが、ブリッジング試験による吸収率の違いから換算すると、それぞれ常用投与量の上限の0.2倍、1.3倍、10.8倍に相当します。

その結果ですが、最大投与量においても、生存率、体重、飼料摂取量、眼検査、心電図、血液学的検査、臓器重量並びに剖検に影響は見られませんでした。

被験薬投与に関連すると考えられた所見は、軽度の消化管症状でした。また、最大投与量の1頭において、回腸の粘膜上皮の軽度の再生像が認められました。この症例では、散発的な軟便が発生していましたが、軟便や粘液便の発生率がより高い動物においては、消化管における肉眼的・病理組織学的所見は見られませんでした。

以上のことにより、本剤の忍容性は高く、長期間の投与においても安全に使用できることが示唆されました。

用量設定試験は、骨関節炎の犬に対し、2 mg/kg 1日1回、5 mg/kg 1日1回、4 mg/kg 1日2回投与群を設定し、28日間連続投与した結果から、2 mg/kg 1日1回投与を選択しております。

犬の尿酸結晶誘発性滑膜炎モデルにおいては、プラセボ対照に対して、有意な効果が確認されました。また、陽性対照である既存の非ステロイド性消炎鎮痛剤であるオンシオール錠と比べて、申請製剤は効果発現までの時間は長いですが、それ以降の時点では効果が高く、慢性疾患の臨床症例においては、効果発現までの時間はそれほど重要でないことから、既存の薬剤と比べて、遜色のない効果を有するものと考えられました。

給餌の薬物動態に及ぼす影響を見た試験においては、本剤は給餌後ではバイオアベイラビリティが低下することが確認されましたが、臨床試験においては、給餌の有無にかかわらず効果が確認されたことから、投与時期に特に制限は設けなくても問題ないと考えられました。

臨床試験は、有効成分なしのプラセボを対照として、米国内の16施設、計285頭を対象に解析を行っています。骨関節炎の臨床症状が認められる症例を試験に組み入れ、1日1回28日間の投与による評価を行いました。

有効性の評価としては、表14.1-3に示す、飼い主による犬用簡易疼痛調査表（C B

P I) と呼ばれるものを用い、疼痛重症度スコア (P S S)、疼痛障害度スコア (P I S) 及びQ O Lの評価を主要評価としております。

また、表14. 1－4に示すように、獣医師による7項目から構成される総合整形外科学スコア (T O S) を用いた評価もあわせて行っております。

試験結果については、疼痛重症度スコア (P S S) が、試験0日と比較して1以上減ったかつ疼痛障害度スコア (P I S) が2以上減った、さらにQ O L評価が試験0日と同じか、それよりよい場合を有効と定義して、有効率を算出しました。

いずれの時点においても、被験薬群はプラセボ対照群と比べて、有意に高い有効率を示しました。

また、試験開始時からのP S SとP I Sの変化率についても、被験薬群の方が有意に高い結果でした。

また、獣医師による総合整形外科学スコアについても、被験薬群が有意に改善を示す結果が得られております。

安全性については、被験薬は良好な忍容性を示しました。軽度の食欲不振、下痢、軟便及び嘔吐が被験薬群において、プラセボ群よりもわずかに多く報告されたものの、それらの多くは軽度で一過性であり、無治療のまま回復し、試験を中止するような重篤な症例はありませんでした。

他の安全性評価項目については、両群とも同様の結果であり、被験薬投与に関連した臨床病理学的意義は認められませんでした。

以上の結果より、被験薬の2 mg/kg 1日1回経口投与は骨関節炎の犬に対し安全で、慢性の骨関節炎による疼痛及び炎症の管理に有効であると結論されました。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年11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、1点条件がございました。

血漿たん白結合能の高い医薬品との併用についての使用上の注意において、併用される可能性の高い動物用医薬品を代表的なものを例示するなどして、具体的に記載することというものでございます。

申請者からは、本剤との併用が考えられる、たん白結合能の高い医薬品の例として、クマリン系抗凝固剤及び一部のA C E阻害剤等の記載を追加する旨、回答されています。

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。

グラピプラントの毒性試験結果一覧をご覧ください。グラピプラントの急性毒性試験の結果は、2,000mg/kgでも死亡が認められておりません。一方、犬を用いた慢性毒性試験の結果は、NOAELが6mg/kg/日となっております。

毒薬・劇薬指定基準には、急性毒性による評価以外にもいくつかの条件がございます。お示ししましたのは、犬における1カ月反復投与毒性試験結果です。30mg/kg/日は投与量の約10倍となりますが、一般状態、血液検査に影響が認められ、病理組織学的検査では、1例に消化管に対する影響が認められましたが、指定条件の「機能または組織に障害を与える」とは判断しませんでした。

また、臨床試験での有害事象として、嘔吐及び下痢・軟便等が認められていますが、プラセボ群より若干多い程度であり、安全域が狭いとは考えられないこと。臨床投与量において中毒と考えられる症状は認められないこと。1カ月の反復投与で蓄積性が認められないことなどから、原薬、製剤ともに毒劇薬の指定は必要ないとのご判断をいただきました。

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. 16をご覧ください。4点ほどございます。

1点目は、他の同種同効薬に比べて、記載が具体性に欠けており、臨床現場で使用する事が難しいことから、用法、使用上の注意等を具体的に記載することでございます。

具体的な観点を3つ挙げていच्छゃいます。まず、効能・効果の慢性骨関節炎について、何をもちて慢性と判断するのかですが、申請者は対象疾患は慢性経過で進行するものであり、診断された時点で既に慢性経過にあると考えられ、獣医師の判断で病態を明らかにすることは可能と考えたと回答しております。

2つ目の、「治療開始後、何日経過した時点で効果の有無を判断するのか不明確であること」については、臨床試験の結果から、14日後には明らかな改善が見られると判断されると回答がされています。

3つ目の、「効果があると判断した場合の連続投与について不明確であること」については、紙資料の方の次のページになりますが、申請者は少なくとも14日以上投与は必要

になると考えられること、その状況は獣医師判断によると思われる」と回答しております。

以上のことから、使用上の注意の専門的事項②重要な基本的注意を修正し、14日間経過後に改善が認められない場合は、投与を中止すること。獣医師が14日ごとに診察し、処方日数を決めること。長期使用の際はモニタリングを行うといったことを記載すると回答しております。

2点目でございますが、亜急性・慢性毒性試験において、「脾臓及び肝臓の髄外造血等があった」との記載がありますが、脾臓で髄外造血するのかというご質問でございます。

これにつきましては、概要書に記載がありますが、脾臓は脾臓の誤記という回答でございました。

3点目は、使用上の注意の中に、有効成分と豚肝臓由来のフレーバーについて、過敏症の犬に対する注意が記載されておりますが、牛肉、牛エキス、乳に対する過敏症を持つ個体への使用は安全なのかというご質問でございます。

申請者は、本剤には牛肉、牛エキスは使用されていないこと。乳については、乳糖水和物が配合されておりますが、米国薬局方に適合する乳糖であればアレルギーを起こすことはない」と回答しております。

また、申請者は、長期間投与する自社製剤にも乳糖を使用しているものがありますが、現在までにアレルギーによる重大な副作用の報告は受けていないことから、現在の記載で問題ないと考えております。

4点目は、投与前後1時間以内に給餌した場合を給餌投与、投与1時間以前または投与後1時間以降に給餌した場合を絶食投与と定義した理由についてのご質問です。

これにつきましては、申請者は、EUにおける審査で、当初4時間で区切っていましたが、1時間での区切りを提案されたことから定義したものと回答しております。

4時間で区切った場合の解析も回答書の方に、今回のNo. 16ですが、そこに示しており、その場合も給餌の有無による有効性への効果には有意差は認められないとしております。

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。まず、弓削田先生、ここは今の回答でよろしいですか。

○弓削田委員 はい。おおむね承知いたしました。

あとは、一部のACEインヒビターについてという、一部というところに具体性を欠くことについては、できればACEインヒビター製剤は複数種類発売されていますので、具

体名を挙げていただきたいと思います。

○山田部会長 事務局、その辺についてはいかがですか。

○事務局 日本で承認されているもののうち、代表的なものをいくつか書かせていただく方がわかりやすいというご指摘ということでよろしいでしょうか。

○弓削田委員 一部というのはプリル剤だと思うのですが、ベナゼプリルなのか、アラセプリルなのか、エナラプリルなのか、複数ありますので。なぜかと言いますと、これも慢性疾患に投与する薬で、比較的長期に使用する、限界点を書いていないので、漫然と1年も2年も3年も使えるという薬と理解できますし、ACEインヒビターは慢性心臓弁膜疾患の薬ですので、こういう慢性化骨関節炎をあらわすのは先天的な異常がない限り、高齢動物だと思いますので、高齢の犬に関しましては、弁膜疾患が日本では非常に多いことから、併用される可能性が非常に高いことが容易に予測されますので、そこを明確にさせていただけると助かります。

○事務局 わかりました。それでは、「一部の」の意味を確認させていただいた上、場合によっては「一部の」を削除するか、また「一部の」ということであれば、具体的にその「一部の」が何を指すのかを明確にするというご指摘でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○山田部会長 河上先生。

○河上委員 ただいまの弓削田委員からのご指摘の件に関しましては、一般調査会でも議論になりまして、そのときも具体的に薬剤、製品の名前を記載すべきであろうという意見も出たのですが、そのときの時点では、事務局からの回答では、具体的な製品等、薬剤を書く限りはなくなるのでこういう文章にしてはどうかというご意見をいただいたので、一般調査会としてはこういう形になったということでありまして。ただ、これから事務局の方でまた変更等いただければ、それはそれで、さらによい方向に向かうと感じております。

○山田部会長 確かに、その一部が何だかわからなければ、臨床の現場が混乱するというのは確かなような気がします。

○事務局 ありがとうございます。「一部の」を記載する場合は、製品名を書くというのではないかと思います。成分名なり、たん白結合率の高いものをきちんと確認の上、具体性をもって書いていただくということにしたいと思います。ありがとうございます。

○山田部会長 よろしくお願ひします。それでよろしいでしょうか、弓削田先生。

○弓削田委員 ぜひ、薬剤名で結構ですので、こういう縛りが、小動物の臨床現場におき

まして、食用の動物と比べて非常に緩いというか、他の承認薬においても不適切な使用が多用されているために、小動物の医療の現場では、他の薬剤に関しましても、人獣共通伝染病の観点からもよくないと思われる事象が非常に多いことから、こういう効能・効果や適用などについては比較的具体的に、厳密に決めていただきたいと思います。

○事務局 わかりました。ありがとうございます。

○山田部会長 その他、ございますでしょうか。

私から1つだけ、この今配られた紙ベースの資料でもそうですけれども、有効率がプラセボ群で結構高いですね。明らかに有意差検定をすれば、当該の被験薬群の方が有効である、さらに有効であるというのはわかるのですけれども、その試験の妥当性というか、プラセボがこんなに有効になるのだと、要するに本当の有効性は見られないのではないかというふうに思ったりするのですけれども、その辺はいかがなものでしょうか。

○事務局 事務局といたしましては、今回疼痛というか、要は鎮痛なので、そういう痛みの程度をしかも犬の動作で、人間のように痛いとか言ってくれるわけではございませんので犬の動作等で判断していきますので、そのときの犬の体調、他のものも含めて上がったりと下がったりしていく、しかも慢性疾患でございますので、元気な時もあれば悪い時もあるということで、観察時点で調子がよければ効いているように見えるということで、その辺はプラセボであってもかなり有効率が出てくる場合があるのではないかというふうに考えております。

従いまして、それと比べて試験薬がきちんと効いていれば有効だろうと考えて、有効性ありと判断いたしました。

○山田部会長 ありがとうございます。

○弓削田委員 今、現在は飼い主の主観と獣医師の主観ではなくて、フォースプレートは限定された施設にしかないと思うのですけれども、犬猫の活動量を測定する、個体の尻尾に装着してBlue toothで測定、具体的に数値化するというものがあります。それでないとい具体的結果として、信憑性に欠けるのではないのかなということも思いました。

○山田部会長 例えばその有効性、疼痛の減少を定量化する方法が実際にはあるということですね。となれば、やはりこの今回使われた試験法というか、有効性の確認というのは、方法としては適切でない可能性もあるので、今後の課題として、その辺の指導をしていただけるとよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

小川先生、何か。

○小川委員 詳細、少しどこに書いてあったのか言えないので申し訳ないですけども、下血というのか血便みたいなものがあつたような記載があつて、最終的には病理的には1匹しかなかったのであまり問題ないということになっているのですけれども、多分経時的に見ると、雌2匹と雄2匹だったか、匹数がもっとあつたということがわかっていて、それが褐色便であるとか、それも例えば、何らかの形でそれが本当に血液なのかとかというの、ちゃんと本当は見られるはずだなというのがあつて、でも、最終的には病理で何もなかったので軽度であるというのですけれども、ちょっとその辺のところも観察の仕方が少し甘くないかなというのと、もし、そういう下血があるようなとか、潰瘍があるようなことが注意喚起として、そういう場合は使用をどうするのかというようなことも、もっと本当は考慮する必要があるのではないかなと思いました。

○弓削田委員 私も臨床の立場からいいますと、非常にそこは検査データを、試験データを見て感じたところでございます。

C O X 2 の阻害薬であっても臨床現場では、既存のC O X 2 阻害薬であっても、まず患者様が訴えてきたり、犬が起こす副反応としては消化器症状が圧倒的に多いということ。こちらの製剤も、非常に消化器症状の副反応が多いなと感じました。さらに、このお薬のコメントとしては、アルブミンを下げるということもコメントされていたと思うのですけれども、慢性疼痛を訴える高齢の犬にはアルブミン値が比較的低い個体が多く存在することから、発売後に消化器症状を呈して、飼い主様が訴えて受診するということが非常に想定されますので、小川先生が仰ったように、そういう場合には、獣医師に相談していただきたいと言われても、対処治療で返すのか、何かその辺の指示というのもいただければと思います。

あとは、そういう副反応を呈しても、一過性であれば、また痛くなったら使ってもいいのか、もう2回目は使わない方がいいのか等々。海外承認薬なので、承認されるだろうと思っはいるところですが。

○山田部会長 事務局、何かコメントありますでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。

使用上の注意の方に、先生のおっしゃる具体的な対応策というところまではないのですけれども、まずは本剤投与によって、一過性の嘔吐、軟便、下痢、食欲不振あるいは粘液、水様または血便が非常にまれな頻度で報告されているとか、血清アルブミンについても減少が認められたというようなところの注意喚起の範囲にはなっているのですけれど

ども、その範囲で書かせていただいております。今後、再審査において、市販後の調査が行われまして、いろいろな副作用も含めて情報を収集した上で、再度その有効性、安全性の審査をしていただいて評価をするということになります。そこで確認をいただくということも、一方であるかとは思っておりますが、いかがでしょうか。

○堀委員 今の弓削田さんのご意見も、私、非常に一方で賛成できるのですが、というのは、薬理学的にCOX2の薬害というのは、非常に人間も含めて問題になっておりまして、いい疼痛剤をやはり出したいと、抗炎症剤を出したいということで、今回出てきた、この恐らくEP4のアンタゴニストというのは、多分人でもまだ認可されていない、多分世界で初めてのEP4アンタゴニストがこういう形で、犬でまず出てきたということで、しばらくもう少し臨床のデータをもっと集めるというのも一つの考え方としては、僕も賛同できます。本当にCOX阻害剤を超えられないのであれば、やはりそこで再審査されるべきというふうに考えます。

○山田部会長 いろいろ問題がありそうではありますけれども、海外での実績がどのぐらい今あるのか、よくわからないのですが、そのデータからいけば、ここに書いてあるように副反応に関しては、まれな頻度であると。それを信じるとしても、例えば、業者側として、臨床獣医の先生からそういう例があった場合の相談窓口みたいなものを設けるとか、何か臨床の現場に対して支援するようなことを業者側がやってくれば、問題が減るような気もするのですけれども。

○事務局 添付文書には、製造販売している業者の窓口が連絡先として記載してございますので、何かございましたら、基本的にはそちらに問い合わせますと、GMPやGQPという、品質確保や製造後の管理の観点で苦情処理という形で対応することになってございますので、そちらの中で、もし質問があれば対応していただけることにはなっております。

また、先ほど言った、海外で承認されたものにつきましても、副作用につきましても、本剤が承認された後につきましても、当方の動物医薬品検査所にも、海外副作用のものについては報告されることになってございます。そこで重篤な副作用等がございましたら、再審査期間中であっても、また別途の対応を行うことにはなっておりますので、そちらのところで急激な副作用が出たらば対応いたします。

もちろん、国内で承認された後で、国内で使用されたときの副作用についても同様に当所に報告されますし、1年に1度使用成績調査ということで、1年間調査した結果の副作

用の取りまとめがございますので、そこで急激な副作用の頻度の上昇、そういったものがございましたら、またご相談して、対応していくということになってございますので、その辺は大きな心配はないと考えてございます。

あと、もう一点追加でございますけれども、本当に使って副作用が出たら危ないという製剤につきましては、こういう副作用が出たら中止してくださいというように書くようには努めてはございます。現時点では、臨床試験等でも、副作用が認められた後も、休薬することで症状が回復したら、再度使って試験をしているとか、そのまま休薬もせず投与を続けているという報告となつてございますので、今の段階では投与を中止するほどの副作用はなかったと認識しております。

○山田部会長 ありがとうございます。

ほかにご意見等ありますでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思います。若干、副作用に関して慎重なご意見もございましたけれども、今、堀先生の方からご説明あったように、新規の製剤で、それが犬で出たということなので、しかも重篤な副作用は見られていないということを考え合わせると、承認を不可とするまでのことはないと。やはり新しい製剤ですので、本当に使えるようになれば、また画期的なのかもしれませんから、本部会としては承認をいただいたものとして世に出して、その後の再審査期間で安全性と有効性について、さらに深めていくということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

ということで、ご承認いただいたものとしたいと思います。ありがとうございます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、先ほどの使用上の注意の、たん白結合の高い医薬品については、「一部の」というのをもう少し、薬剤名を入れるなり、何か具体的にする等を、申請者と調整いたしまして、こちらの部会の先生にも一度見ていただくということを条件に承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年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、大分時間もたちましたし、この先もまだありますので、ここでちょっと休憩したいと思います。15分に再開いたしますので、よろしくお願いいたします。

午後3時08分休憩

午後 3 時 1 5 分再開

○山田部会長 それでは、再開したいと思います。

動物用一般医薬品調査会関係の⑥ I D U 「センジュ」の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員からご説明をお願いいたします。

○河上委員 I D U 「センジュ」は、千寿製薬株式会社から申請されました、イドクスウリジンを有効成分とする製品であり、猫ヘルペスウイルスによる眼科的症状の軽減を効能または効果とする点眼剤であります。

本剤は、11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調査審議を終了いたし、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、新有効成分含有動物用医薬品ということで 6 年、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないということが妥当と判断されました。

詳細に関しましては、事務局からご説明があります。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。

資料 6 の 1 ページが開いているでしょうか。本製剤は、千寿製薬株式会社から申請されました、I D U 「センジュ」でございます。有効成分はイドクスウリジンであり、100mL 中にイドクスウリジン 0.1g を含有します。

効能または効果は、猫ヘルペスウイルスによる眼科的症状の軽減です。

用法及び用量は、その上のところにありますが、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。なお、点眼間隔は 1 時間以上あけることでございます。

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。

イドクスウリジンを含有する点眼剤は、日本では人用として販売されていましたが、獣医眼科領域でも繁用されてきました。しかし、原薬の入手が困難となり、人用点眼液は先発品を含め、全て販売中止となりました。イドクスウリジンの点眼液の製造中止は獣医医療現場に大きな損失を与え、猫さらにその飼い主の生活の質を低下させることにもつながっています。有効で投与しやすい水性点眼薬がなくなるという事態に陥ったことから、獣医眼科医から再販の要望が多く寄せられました。

そこで、イドクスウリジンの安定供給可能な製造所を新たに探し出し、今回、動物用医薬品としての開発に至ったものでございます。

イドクスウリジンは1959年に合成されたチミジン誘導体であり、チミジンキナーゼによりイドクスウリジン三リン酸となって、チミジンのかわりにウイルスのDNAに取込まれたり、チミジンキナーゼを阻害することにより、DNA生合成を阻害すると考えられています。

製剤としての0.1%イドクスウリジン点眼液は日本薬局方に収載されており、本剤は〇〇〇〇が〇〇〇〇〇〇してありました〇〇〇〇〇〇と〇〇〇〇〇と〇〇となります。

本剤の〇〇℃〇〇カ月の長期保存試験の結果、安定であることが確認できました。よって、本剤は貯蔵方法として、遮光して凍結を避け、冷所保存、有効期間は2年としております。

また、使用時を想定した安定性試験も実施しており、影響のないことを確認しております。

イドクスウリジンの毒性については、急性毒性、亜急性毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性の結果を示しています。

生殖発生毒性の中段をご覧ください。イドクスウリジンはウサギで催奇形性が見られたとの報告があり、妊娠または妊娠している可能性のあるものへの注意、妊娠動物に使用しないなどの注意喚起を使用上の注意で行っております。

遺伝毒性については、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性の結果が得られていますが、マウスを用いた小核試験は陰性でした。

安全性試験は、3カ月齢の猫の両眼に40 μ Lを2時間間隔で1日6回投与する常用量群、80 μ Lを1時間間隔で1日12回投与する高用量群、いずれも28日間反復点眼投与で行いました。その結果、臨床使用上、問題となるような所見は認められませんでした。

猫ヘルペスウイルスによる、実験的猫角結膜炎モデルを用いた試験結果を示しています。

本剤を1日6回8日間点眼投与した結果、本剤投与群の平均スコアは、観察期間を通して基剤群より低く、最終観察日には6例中3例で眼症状が消失しました。

このように眼症状の改善が認められたことは、本剤はウイルス増殖抑制作用を*in vivo*において発揮できることを示しており、臨床使用での有効性が期待できることが示唆されました。

臨床試験は、臨床所見により猫ヘルペスウイルスによる結膜炎または角膜炎と診断された猫に、本剤を1回1滴、1日6回15日間点眼投与で行いました。対照薬として使用できる動物用医薬品が存在しないこと、プラセボは倫理上受け入れがたいことから、対照薬を

設定しない非対照試験としております。

主要評価は、投与15日目または中止日の、全般有効度評価の有効以上の度数集計を行い、有効率を求めました。治験薬が有効であると判断する基準を、有効率の95%信頼区間の下限値が50%を超えることとしました。

結果を、表14－9に示しております。投与15日目または中止日の全般有効度評価例数57例中、著効が12例、有効が17例、無効が26例、悪化が2例ありました。有効以上の割合である有効率は57例中29例の50.9%。95%両側信頼区間の下限値は38.3%であり、下限値は主要評価の基準である50%を超えませんでした。症状の改善は認められました。

また、下の表14－10をご覧ください。独自評価である症状スコア合計の、投与開始日からの平均改善率は60.3%であり、明らかな症状の改善が見られました。

観察所見別の症状スコアの推移を示しました。

表の各所見別の平均値をご覧ください。結膜、角膜及びその他の所見は、投与4日目、8日目及び15日目または中止日の全ての測定時点で、投与開始日に対して有意に低下しました。このことから、申請時には猫ヘルペスウイルス性結膜炎・角膜炎を効能・効果としました。しかしながら、臨床試験成績を再度精査し、また主要評価を達成していないことを考慮して、効能・効果を再検討し、猫ヘルペスウイルスによる眼科的症状の軽減とすることとしました。

上の表は、投与開始日にスコアが1以上であった症例の、各観察項目のスコアの平均値の推移を示しており、全ての症状で有意な改善効果が認められました。また、下の表では、投与開始日のスコアが1以上だった症例のうち、投与15日目または中止日にスコアが1段階以上改善した症例の割合を示しており、いずれの症状においても60%～91%と高いことが示されました。本剤は、臨床試験で認められた眼科的症状全てを軽減していることから、本剤の効能・効果を猫ヘルペスウイルスによる眼科的症状の軽減とすることは妥当であると判断しました。

次に、安全性について説明いたします。

安全性評価対象症例66例のうち6例、9.1%に軽微または中等度の有害事象が認められました。ただし、個々の有害事象の発現頻度は1～2件と低いものでした。これらの有害事象は、臨床上、特に問題となるものではありませんでした。

以上のような事務局の審査を経まして、令和元年11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、再審査期間は新有効成分含有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。

毒性試験結果一覧をご覧ください。イドクスウリジンは既に日本薬局方に収載されており、毒劇薬の指定はされておられません。また、イドクスウリジンの急性毒性試験の結果も、 LD_{50} は2,500mg/kgとされていることから、原薬、製剤ともに毒劇薬の指定は必要ないとのご判断をいただきました。

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. 17をご覧ください。3点ございます。

1点目は、参考文献57として、審議薬剤でない犬の点眼薬の資料があり、その試験参加病院として、〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇が含まれていますが、申請製剤と関係ないと考えてよいかというものでございます。

申請者からは、申請製剤の評価方法の妥当性を示すために必要な資料であること。申請製剤の評価に関しては関係がない旨、回答されております。

事務局からですが、冒頭でもご説明いたしましたが、薬事分科会審議参加規程により、弓削田委員は利用資料作成関与者に該当することとなりますので、当該資料につきましてはご発言いただくことができないこととなります。

2点目は、「これら特徴的所見や咳などの眼以外の所見も勘案し、当該疾患は適切に鑑別された」と記載してありますが、治験の症例一覧でも臨床的にも咳を生じる個体はほとんど存在しないということについてです。

また、ヘルペスウイルス、カリシウイルスを初期に鑑別するのは非常に困難であることから、「PCRを実施することが望ましい」と加えてはどうかというものでございます。

最初の咳については、今回の対象疾患である猫ヘルペス性結膜炎は猫ヘルペスによる呼吸器疾患であるFVRの一環で見られることも多く、咳等を含めた特徴的所見の有無も加味して診断されていたと考えると回答されております。なお、申請者は、誤解を与えない表現に修正したいということでした。

次のPCR検査についてですが、猫の感染性結膜炎における病原体の鑑別診断の選択肢の一つであるPCR検査は、結果を得るのに数日を要し、偽陽性及び偽陰性ともに起こり

得ることから、その判断については臨床症状と治療に対する反応性を見ながら、回顧的に考慮されているのが実態です。治験においても、PCR検査は実施しても、組み入れ基準にはしていません。したがって、PCRの実施について、使用上の注意に記載する必要はないと考えているというのが申請者の回答です。

3点目は、薬効薬理試験において、猫ヘルペスウイルスによる実験的猫角結膜炎モデルを用いていますが、鼻腔内へのウイルス接種の方法についてのご質問です。申請者は、点鼻投与であ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、よろしくお願いいたします。

○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、ご意見、ご質問等を伺うのですけれども、その前に田島委員並びに弓削田委員におかれましては、当該資料に関する部分の発言はご遠慮いただきたいと思います。

まず、弓削田先生のご質問に対する回答について、そちらはいかがでしょうか。2点目と3点目。

○弓削田委員 ヘルペスウイルス及びカリシウイルス、どちらも猫が咳をするという個体は、恐らく動物病院の獣医師は1頭も経験しないほど少ないと思います。

以上です。ただ、診断的治療をしてくださいということのようなので、今まで人薬を使っていたところからしますと、動物薬が承認されることはいいかと思います。

○山田部会長 では、一応ご承諾いただいたということで進めたいと思います。ほかに、委員の先生方からご質問、ご質問等ございますか。どうぞ。

○磯貝委員 教えていただきたいのですけれども、いわゆる症例対象としては外眼部の病変、結膜炎と、それから角膜炎ということですが、効いていないケースというのが結構出ていますよね。そういう場合、例えば、もう少し深いところのブドウ膜炎だとか、あるいは虹彩毛様体炎だとか、そういうところまで起こしていると、効きづらいということはあるのでしょうか。

○山田部会長 弓削田先生。

○弓削田委員 この薬が効きづらいということでしょうか。

○山田部会長 そういうことですね。

○磯貝委員 効いていない症例がいくつか書いてあったので、結果のところ。

○弓削田委員 どれに対して、お答えすればいいですか。

チェック項目がありまして、それを農林水産省がチェックすることで、製造販売業者が適切に品質管理を行っているということを国側として確認できるかと思っております。

以上です。

○山田部会長 ありがとうございます。

どうぞ。

○筒井委員 確認ですけども、この臨床試験で治験をとったときの猫はヘルペスについてPCRで確認はしているのですよね。

○事務局 PCRの検査は行っているのですけれども、必ずしも陽性であったものだけではないです。

○筒井委員 陰性のものも含まれる、この治験の数の中に入っているということですか。

○事務局 はい。事務局でも、その点指摘をしておりますして、今、該当箇所をお出ししますので、少々お待ちください。

お待たせいたしました。事務局との指摘事項のやりとりの指摘事項65が、今お手元画面に表示されているかと思います。試験群において、PCR検査が陽性であった例が非常に少なかったことについて指摘をしておりますけれども、申請者からは、偽陰性の症例もあることから、症状で猫ヘルペスウイルスによるものであるというのを診断して、組み入れておりますという回答を得ております。以上でございます。

○筒井委員 これは一般的にこういう形でやるものなののでしょうか。私はよくわからないので、こういう統計的な比較をするのはいいのですけれども、バックグラウンドの情報が違うものが一緒になっているのは気になったのですけれども。

○事務局 そこが臨床現場で、必ずしもPCRのみによって確定診断をできるかどうかというところが、ここの回答にもありますように、偽陽性等もあるという中で難しい部分があるのではないかと思います。

○筒井委員 いわゆる、全体の中にいくつかヘルペスに感染した症例がいて、全体として軽減しているから、とにかく軽減しているのだらうと、そのような感じになるということでしょうか。

○事務局 いえ、今回の臨床試験では、症状から猫ヘルペスウイルスによる角膜炎、結膜炎ということを診断した上で組み入れてはいます。ただ、その結果、PCRの結果では、必ずしも陽性のものばかりではなかったというものです。

○筒井委員 臨床的にヘルペスであるということですか。

○事務局 申請者はそのように説明してきております。

○事務局 組み入れの基準としては、PCRの結果は使っていないと。それは、やはり検出を全てPCRでできるわけではないという部分が臨床現場ではあるので。やはり、そこも後から見て、PCRでは陰性だったものも含まれてはいるのですけれども、症状等から見ると、先生方のご判断にはなりますけれども、その判断基準としてはヘルペスによるものということを満たしていたということになるので。後追いではあるのですけれども。

○筒井委員 ヘルペスであろうと。

○事務局 臨床症状から見て判断という試験になっております。

○筒井委員 わかりました。

○山田部会長 例えば、後からデータ解析するときに、PCR陽性群と陰性群に分けて有効性を比べてみれば、ヘルペスに効いたのであればPCR陽性群の方がはるかに高い有効率になるのではないのでしょうか。そういうことですよね。そういう解析はしていますでしょうか。

○事務局 ちょっと確認をさせていただきます、すみません。

○山田部会長 事前に組み入れには使っていないけれども。

○筒井委員 臨床現場で必要なものは、別に止めるつもりはないですよ。けれども、一応、整理上、それは気になるなという点なのですから。

○事務局 有効性の層別解析というのは、いくつかされているのですけれども、PCRの陰性、陽性別に層別解析をした結果というのはついていないです。

○山田部会長 そうすると、最初の磯貝先生のご質問に結びつくと思うのですよね。だから、本当にヘルペスに効くものであれば、そのような解析をしてもいいような気がします。

臨床診断でヘルペスだ、それで非常に有効になっていけばいいのですけれども、効いていないものもあると。それは病状が進んだことによるのか、もしくはヘルペス以外のものだったから効かなかったのかということに。どうぞ。

○石井委員 人の場合には抗体価等をはかって診断に処するということがあるのですけれども、動物の場合にはそういうことはないのでしょうか。

○弓削田委員 商業ベースでありますので、実施します。

○石井委員 そうしたら、こういう薬の評価においても、そういうことは使えるのではないかと思います。

○弓削田委員 実際そう思いますし、この治験をするときにはそれをするべきだとは思いますが。恐らく、この申請者がおっしゃるのは、結果が出るまでに数日を要するので、それまでの間に症状が進行するので、とりあえず診断的治療で使ってくださいということなのかなと解釈いたしました。

○石井委員 使われるのは全然構わないし、それはいいのですけれども、後から確定診断をして、実際にどうだったかということを確認するのは必要じゃないかなというふうに考えました。

○弓削田委員 非常に、必要だと思います。臨床現場でも、現に商業ベースでウイルス疾患、寄生虫疾患、細菌性疾患の鑑別の検査系がありますので、そこは行うべきだと思います。

○磯貝委員 今の24ページのところで、PCRがうまく、必ずしも検出できていないという問題が1つあると思います。24ページのところで、〇〇〇程度のウイルスがないというふうになっていますけれども、これ、〇〇〇ではなくて、〇〇〇ですよ。この程度のウイルス量がスワブ上で採取されないと陽性にならないということですが、1つは〇〇〇レベルぐらいでも感度を上げることは可能だと思います。だから、PCRの改良が1つと、それからもう一つは人の場合、たしかヘルペス感染だと、結構ウイルス出ていたような気がしますけれども、そういう意味で、猫でこれだけ少ないというのが、感染しているとすれば、はたしてどのようなものなのかなというものが少し気になります。

いずれにしても、例えば承認された場合、PCRや何かの感度を上げて、もう少しきっちり調べていくというふうにすると。あと、処理問題ありますよね、サンプルの。そこも変えていけば、かなりよくなるのではないかなと思いますので、もし、それなりの確定診断をもって、先ほど山田先生がおっしゃったように、きちんとPCR陽性、陽性でない症例で分けてやるという検討は、おやりになるといいのではないかと思います。

○山田部会長 ほかの先生方、何かございますか、今の件に関して。

ただ、PCRにこだわるわけではなくて、PCRであろうが、抗体価の検査であろうが、要するに、臨床診断以外にヘルペス感染であることを確定できる方法があるにもかかわらず、それを使わないで、臨床診断で集めたサンプルだけで有効性を判定していると。臨床現場での使い方は、先ほどから議論があるように、それで構わない。後日、確定をすればいいわけですが、これは効能・効果でヘルペス性のとうたっているわけですよ。そうすると、そこを確定しないで、本当に効いた、効かないという話になってしまうということで、皆さん議論されていると思うのです。そのところを、大変なことではない

ので、PCRについても感度の問題が今出ましたけれども、○○○○○○○○なんて、○○○○○○○○では○○○○○○○ので、○○○○○があるのか、少なくとも抗体価は測れるでしょうし、何らかの形でヘルペスによる結膜炎の効能・効果というのを証明してほしいと考えます。どうぞ。

○田島委員 抗体ですけれども、ワクチンを打っていたら、どうでしょうか。

○弓削田委員 ワクチン接種していますと、ワクチン抗体価とは分けられないので、ワクチン接種している猫は望ましくないと思います。

ただ、これ、生後3カ月齢以上に使用することと、さらに書いてあるのですけれども、もちろん成猫もヘルペスとおぼしきウイルスを感染していて、成猫になってから眼の症状を出す個体もいますけれども、大多数は子猫が多いですけれども、子猫のワクチン接種前の時期であれば、それは可能かと思います。

○田島委員 それでは、抗体で調べるとしたら、ワクチン接種の有無が、チェックが必要ですよね。ありがとうございました。

○山田部会長 よろしいですか。それでは、そろそろ。ほかに何かご質問等ございませんか。

○事務局 事務局からですが、今回の臨床試験において、猫のヘルペスが出ているのが、PCRで出たものが59例のうち5例、投与開始日に出ているのは5例だけです。なので、恐らく層別解析も、その範囲ではできなかったのではないかと思います。ですので、いろいろ申請者としては回答をしてきて、臨床症状等で、先生の判断でヘルペスということが診断できるという回答になっているのだと思います。試験の事実だけで恐縮ですけれども。

○山田部会長 そうすると、組み入れられた症例がふさわしいものだったかどうかはわからないですね。では、議決に入りたいと思うのですけれども。

○山本委員 先生、やはり臨床試験のデザインをきちんと精査しないと、これでは判断できないという結果になるのではないのでしょうか。

○山田部会長 やはり皆さんの意見としては、臨床試験をもって、ヘルペスウイルスによる結膜炎に有効だとする根拠が見当たらないというか、非常に弱いと。その部分を何らかの方法で補う。PCRが出ていないということなので、石井先生のご指摘のように、例えば抗体価をはかる。そのときに対象の猫の履歴を調べて、ワクチン歴があればそれは除外するとか、何かそういう方法によって、有効性をきちんと説明していただいた上で。

○事務局 そうすると、試験をもう一度というような。

○山田部会長 やるとすれば、抗体価測定だけですかね。

○事務局 試料が残っていればできますね。

○山田部会長 どうぞ。

○弓削田委員 抗体価につきましてですけれども、たしか接種したワクチンの内容によって、抗体価の調べる検査系がちょっと違うので、接種したワクチンの株というか、それも知る必要が、抗体価を調べる場合にはあると思います。

○事務局 実際に可能かどうかというところもあって、PCRで確実に捕捉できるかどうかというの、あるいは抗体できちんと見られるかどうかというところが、まずあるのかなとも思ったりするのですが。それができるのであれば、多分、実際に試験を行って、そういう症例だけを集めるということはできるのかと思いますが、その確定診断が、きちんとヘルペスだということをほかのものとの区別もできる確実な方法として確立されたものがあるのかどうか、私どもわからなくて、そこがネックかと思うのですが、いかがでしょうか。

○山田部会長 弓削田先生、いかがですか。そういう猫のヘルペスの確定診断は可能でしょうか。

○弓削田委員 可能だと思いますけれども。臨床症状での診断が一番不可能だと思います。こちらに組み入れられたように、臨床症状で、眼科医と称する先生方が、ヘルペスです、これはカリシです、これはクラミジアですと診断するのは不可能で、一番それが難しいと思います。

○山田部会長 でも、今回はその方法でやっているわけですよね。だから、それをサポートする科学的な根拠を出しなさいと。

○弓削田委員 それがいいかと思います。

○事務局 わかりました。そうしましたら、そのときのサンプルが残っているかどうかともわからないので、少なくともそういう、きちんと対象疾病かどうかを確認されているような科学的根拠を出しなさいということを指摘するということによろしいでしょうか。

○石井委員 1点、山本先生のご発言にも関係するのですけれども、スワブで検体を採取したと書いてありますが、私どもの大学でも研究的に角膜炎の患者さんの角膜を擦過して、スワブでとってきて、次世代シーケンサーにかけて診断をするということをやっています。その時にスワブの種類によって、DNA、RNAのリリースが全く違います。

猫白血病については、カナリア痘のウイルスの組換え体であることから、製造用材料は鶏胚の初代細胞であり、プライマリーのセルシードについて規定をしております。

2.3原液の製造では先の細胞を用いて培養し、冒頭にご説明したとおり、猫白血病以外の成分を凍結乾燥のバルクとして混合、分注し、猫白血病の成分は液状ワクチンとして分注されます。

続いて、3試験法ですが、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で行う試験として、シードロット規格で定めた試験を。あとは、組換えウイルスについては、特に組換え遺伝子等安定性確認試験を規定しております。

製造用材料である株化細胞及び鶏胚初代細胞においても、同様に、シードロット規格で定めた試験を規定しております。また、培養後の原液の試験では、無菌性のほか、生ワクチン成分ではウイルス含有量を設定し、不活化ワクチン成分には、不活化後の原液での不活化試験とELISAでの抗原定量試験を規定しています。

小分け製品段階では、特性、乾燥ワクチンの含湿度、無菌、マイコプラズマ否定試験、各生ワクチン成分のウイルス含有量試験、異常毒性否定試験と対象動物の安全試験及びその血清を用いた力価試験をそれぞれ設定しております。

1つ目の基準については、以上になります。

続きまして、再審査の終了に伴い各条を追加するものです。

こちらの基準の製剤は、アカバネ・チュウザン・アイノ・ピートンの牛の異常産関連のウイルスについて、株化細胞で培養したものを不活化し、アジュバントを加えたワクチンになります。各成分及び製造用細胞がシードロット規格に適合することを含め、このことを1の定義に記載しております。

先ほどと同様、シードロット製剤基準のため、2.1製造用株ではマスター、ワーキング、プロダクションの各シードウイルスを定義し、製造用材料ではマスター、ワーキング、プロダクションのセルシードを規定しております。

原液以降については、通常の不活化ウイルスワクチンと同様、各培養液を不活化したものとアジュバントを混合して製造します。続いて、試験法になりますけれども、3.1製造用株の試験及び3.2株化細胞の試験には、シードロット規格で定めた試験をそのまま規定しております。

その後のウイルス浮遊液段階では各ウイルスの含有量試験を設定し、不活化後に製造用細胞等を用いての不活化試験を、小分け製品段階においては、特性、pH、無菌、ホルマ

リン定量、アジュバントの定量、異常毒性否定試験とモルモット接種による力価試験を規定しております。

駆け足で申し訳ございませんが、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つきまして、ご意見、ご質問等ございますでしょうか。特にないようですので、ご承認いただいたとしたいと思います。

○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、続きまして、審議事項（３）の動物用医薬品の毒劇薬の指定の要否について、事務局からご説明をお願いいたします。

○事務局 資料、お手元、No. 9 でございます。

ジデシル（ジメチル）アンモニウム＝クロリド、別名塩化ジデシルジメチルアンモニウムですけれども、これを有効成分とする動物用医薬品の毒劇薬指定の要否についてという表題の資料でございます。

塩化ジデシルジメチルアンモニウムを有効成分とする動物用医薬品は、畜産現場におきまして、畜体の消毒ですとか、鶏の飲水の消毒ですとか、器具の消毒ですとか、広い分野に使われております。この塩化ジデシルジメチルアンモニウムですけれども、平成30年度第２回薬事・食品衛生審議会の毒物劇物部会におきまして、塩化ジデシルジメチルアンモニウムの劇物指定の見直しに係る審議が行われました。審議の結果、令和元年７月１日をもって、塩化ジデシルジメチルアンモニウムを0.4%以下のものを除いて、劇物に指定されました。

動物用医薬品として承認されている塩化ジデシルジメチルアンモニウムの製剤は、全部で24品目ございます。今、お手元画面に、別紙として一覧をお示ししておりますけれども、塩化ジデシルジメチルアンモニウムとして、いずれも10%～50%までを含有する製品となっております。これらは、いずれも承認時には毒薬ですとか劇薬には指定されておられません。先ほど、ご説明いたしました、毒物劇物部会において新たな知見が示されましたので、既に承認されている動物用医薬品についても、再度毒薬及び劇薬の指定の要否を検討する必要があるということで、本日ご審議いただくものでございます。

資料、お手元の画面真ん中に、毒薬及び劇薬の判定基準を表示しております。劇物と劇

薬、同じ基準ですけれども、体重 1 kg 当たり 300mg 以下が、 LD_{50} がこの値以下である場合に劇薬と判断するというふうにしております。

毒物劇物部会において提出されました資料の一部抜粋で、関係するところを抜粋したものでございますけれども、ご説明いたします。

塩化ジデシルジメチルアンモニウムとして、65% の被験物質をラットに投与した結果、 LD_{50} は 262mg/kg でした。同じく、今度 80% の濃度の被験物質をラットで試験をしたところ、238mg/kg であったという結果でございます。これらは、いずれも塩化ジデシルジメチルアンモニウム原体ではございませんで、65%、80% という少し薄いものでしたので、塩化ジデシルジメチルアンモニウム 100% であった場合の LD_{50} はどれぐらいかということを経換したものが、次のカラムでございます。1 つ目の試験成績では 170.3mg/kg、2 つ目の試験成績では 190.4mg/kg と算出されました。

したがって、動物用医薬品の毒薬及び劇薬の判定基準に記載されております、300mg/kg 以下の値でございますので、塩化ジデシルジメチルアンモニウム原体につきましては、劇薬に指定するのが妥当なところかと考えております。

製剤ですけれども、一番右のカラムをご覧くださいなのですが、 LD_{50} が 300mg/kg を超える塩化ジデシルジメチルアンモニウム濃度の換算値でございますけれども、1 つ目の試験では 57%、2 つ目の試験成績では 64% というふうに算出されました。

次のページは、既に承認されている動物用医薬品の承認申請時に添付されていた毒性申請成績を示しております。

これらは、今回の新たな試験成績ではございませんので、説明は割愛させていただきます。

以上の新しい知見を踏まえまして、対応案でございます。

毒劇薬の判定基準より、塩化ジデシルジメチルアンモニウム及びその製剤を劇薬に指定することが妥当であると考えます。ただし、先ほどご説明いたしましたとおり、塩化ジデシルジメチルアンモニウムとして 50% 以下を含有するものは除くことが妥当であると考えております。

理由ですが、塩化ジデシルジメチルアンモニウムについては、経口急性毒性試験において劇薬の判定基準である 300mg/kg 以下となる新たな知見が得られたため、劇薬に指定する。

ただし、塩化ジデシルジメチルアンモニウムとしての値に換算した LD_{50} の最小値が 170.3mg/kg であり、これが 300mg/kg を超える塩化ジデシルジメチルアンモニウム濃度であ

るのは57%以下でしたので、57%以下のものは劇薬に該当しないと。

なお、現在動物用医薬品として承認されている塩化ジデシルジメチルアンモニウムの最大濃度が50%であることから、57%以下とはせずに、50%以下を含有するものは除くというふうにしたいと考えております。

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 ありがとうございます。

それでは、ただいまのご説明に関して、ご意見、ご質問等ございますでしょうか。

○山本委員 新たなデータが出たというふうにご説明ですけれども、もともと原薬で当然毒性試験は行っているわけですよね。今回、出してくださっている65%と80%の製剤が、本来のその原薬での毒性値に比べて高く出たということですか。

○事務局 そうですね。この毒物劇物部会で提出された資料がなぜ出てきたのかというのは承知していませんけれども、既に動物用医薬品として承認されている製品の、承認申請時に添付されていたものよりは低めの値の試験成績が出てきたことになると思います。

なお、既に承認されている動物用医薬品の申請時に添付された、先ほど説明を割愛させていただきましたと申し上げたところですが、これらも原体100%ではございませんで、例えば、塩化ジデシルジメチルアンモニウムとして75%ですとか、55.7%、83%といったように、比較的薄目の、100%でないものを被験物質として使った毒性試験成績が添付されておりました。

以上です。

○山田部会長 すみません、その毒物劇物部会でDDACを0.4%以下のものを除き、劇物。ただ、こちらでは50%以下。ものすごい乖離があるんですけれども、それはどう解釈すればいいのでしょうか。

○事務局 毒劇物と、それから毒劇薬は基本的には別の法令で規制がされております。物の方ですと、例えば流通等に関しましても、劇薬ではいろいろな医薬品、医療機器等法に基づく規制等がありますので、もちろん毒劇法はあるのですが、その使用実態等を勘案して、特に必ず同じ扱いということではなくて、これまでもされているというものでございますので、乖離はありますけれども。実際に使用されているかどうかという点も考慮して、決めていくということになると思います。

○石塚委員 毒劇の指定の判定の場合ですけれども、例えば、今まで原体が指定されていたけれども、実際の流通で、例えば0.4%以下のものを実際には使っている場合とかに、

例えば、業者が0.4%のもので試験をしたデータを新たに出してきて、0.4%以下を除外するというような形の申請はよくありますので、今事務局からのご説明のとおり、薬と物はちょっと違うというところで、今回はそういう書類が出されたのだということだと思います。

○山田部会長 ありがとうございます。ほかには。どうぞ。

○鬼武委員 理解がわからないので、もう一度教えてください。原体は劇薬に指定をされていて、今もう市販されている動物用医薬品製剤としては、原体としては同じものが含まれるのですけれども、50%以下で、そういう面では劇薬とかそういうラベル表示はしなくていいという理解でもいいのですか。そういうラベル表示とかも出てくるのではないですかね。そういう理解でいいのですか。

○事務局 新たに今回指定されると、原体には劇という表示ですけれども、赤い文字で劇というのを表示しなければならないことになります。製剤には、現存する製剤が50%以下のものしかございませんので、承認されている動物用医薬品は劇薬に指定されませんので、ラベルに劇薬の文字は付されないことになります。

○鬼武委員 わかりました。

○山田部会長 ほかにございますでしょうか。

なければ、議決に入ります。原案どおり、ご承認いただいたものということで。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、原案のとおり、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、続きまして、審議事項（４）の医薬品、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二条第五項から第七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12月24日農水省告示第2217号）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 資料は、タブレット端末内のNo. 10が表示されているでしょうか。

それでは、ご説明させていただきます。

1. 現行制度ですが、動物用医療機器については、副作用また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影響を与えるおそれの程度に応じ、適切な管理を行うため、法第二条第五項から第七項までの規定に基づき、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、一般医療機器のいずれかの区分に指定しております。

具体的には、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第二条第五項から第七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12月24日農林水産省告示第2217号）、以下「告示」といたします、において、各区分に属する動物用医療機器を指定しております。

2.改正の経緯と対応方針ですが、まず、（1）今般、告示別表第二に掲げる管理医療機器の血液検査用器具（1 血液凝固分析装置、2 血液像自動分析装置、3 血球計数装置、4 精子・精液分析装置、5 電解質分析装置、6 免疫反応測定装置、7 臨床化学分析装置、8 その他の血液検査用器具）につきまして、管理医療機器から一般医療機器への移行の要望がございました。

この血液検査用器具につきましては、動物に直接使用しないこと、疾病診断は測定結果のみでは判断せず、臨床症状等から総合的に行うことから、副作用または機能の障害が生じた場合においても、動物の生命及び健康に与えるおそれがほとんどなく、一般医療機器へ移行することは可能と考えられました。

（1）の要望について補足いたしますと、この要望は業界団体により出されたものですが、その理由としましては、人用で血液検査用器具は承認不要で、製造販売届出を提出すれば製造販売が可能な一般医療機器に指定されておりますが、動物用では承認が必要な管理医療機器に指定されておりますためでございます。

人用の血液検査用器具では、自己検査診断用機器や主たる反応系を内蔵する専用分析機器を除いた、血球計数装置、免疫反応測定装置、臨床化学分析装置等の測定機器につきまして、一般医療機器に指定されておりますが、動物用では、本来体外診断用医薬品に該当する試薬を当該医療機器の承認申請において、体外診断用医薬品と同等の審査を行うということで医療機器の構成品とすることを認め、管理医療機器として承認をしているという現状がございます。

昨年、血液検査用器具のクラス分類の見直しの検討について要望がありまして、一般医療機器への移行について、検討、協議を進めてまいりました。その結果、測定機器と体外診断用医薬品に該当する試薬とを分離することとし、そのために必要な薬機法上の手続につきましては、既承認品目の製造販売に支障が生じることがないように、十分な経過措置等の対応をとることで、業界団体の理解を得られました。そういったことから、今回、試薬を含まない、測定機器のみの血液検査用器具を一般医療機器として指定することについて、ご審議いただくこととなった次第です。

以上より、3. 対応案としましては、血液検査用器具は一般医療機器として指定することとし、別紙の新旧対照表のとおり、告示別表第二の血液検査用器具（8品目）を別表第三（一般医療機器）の方に移行する改正を行い、ただ、4 精子・精液分析装置につきましては、検体が血液でないため、別表第三のうち、体液検査用器具へ変更するというものでございます。

実際の新旧対照表については、こちら、今タブレットで示しておりますけれども、改正前は下の方になっておりますが、別表第二に指定されている血液検査用器具を、改正案、上の上段の方の別表第三のところですね、こちらの方に移行させまして、精子・精液分析装置につきましては、十五の体液検査用器具に移行させるというものになります。

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つきまして、委員の先生方からご意見、ご質問等ございましたら、よろしくお願いいたします。

特にないようですので、ご承認いただいたものと認めます。

○事務局 ありがとうございます。

血液検査用器具（8品目）を一般医療機器に指定し、告示を改正することとし、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、次の審議に入る前に、先ほど申しましたように、関崎委員におかれましては、審議事項（6）に関して、薬事分科会審議参加規程第8条に基づく申し出をいただいておりますので、ご退出いただきます。どうもありがとうございました。

○山田部会長 それでは、審議事項（6）動物用医薬品の再評価判定について、動物用医薬品再評価調査会関係の“京都微研”、キャトルウィン5Hsについて、動物用医薬品再評価調査会座長の石井委員から、ご説明をお願いいたします。

○石井委員 よろしくお願いいたします。

“京都微研”、キャトルウィン5Hsは、株式会社微生物化学研究所が承認を有する生物学的製剤で、承認申請資料の一部に改ざんの可能性があり、有効性の判定に影響を与える可能性が否定できないことから、再評価指定されました。

本製剤は、令和元年8月20日に開催された動物用医薬品再評価調査会において、事前の審議を終了し、本部会に上程されるものです。

なお、調査会での審議の結果、有効性及び安全性に関する評価に基づき、有用性が認め

られないため、薬機法第14条第2項第3号のイの「申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき」に該当することから、その製造販売承認の取消しを可とするとされました。

詳細につきましては、事務局から説明をお願いします。

○事務局 よろしく願いいたします。

まず、製剤の審議に入る前に、本製剤の再評価指定の経緯等につきまして、新しい委員の先生もいらっしゃいますので、簡単にご説明させていただきます。

お手元に当日配布資料No. 18をご用意ください。紙の資料になります。

No. 18の1番、当該製剤が再評価指定されるまでの経緯です。(1)としまして、承認申請資料の改ざん等があったことにより、平成29年8月1日付で、株式会社微生物化学研究所、以下、京都微研といいます、に対して、薬機法に基づく行政処分が行われました。

1枚めくっていただきまして、別紙1をご覧ください。

別紙1は、その際の行政処分のプレスリリースを添付しております。別紙1の3. 処分理由の(1)にありますとおり、処分理由の一つとして、承認申請資料及び再審査申請において、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です。

この行政処分に至った経緯は、農林水産省が株式会社微生物化学研究所に対し、無通告の立入検査を実施した際に、一部、資料に改ざんが確認されたもので、その後、株式会社微生物化学研究所及び農林水産省による調査が行われまして、同社が承認を有する全67製剤のうち31製剤について、データの改ざんもしくは改ざんの可能性が確認されました。

改ざんの内容ですけれども、誤記程度のものから、無効と判定される症例を有効と判定されるように改ざんしたものまで、さまざまなケースがございました。

1枚進んでいただきまして、下の中央に、小さくて恐縮ですけれども、12分の3ページと書かれているところをご覧ください。

こちらは、その31製剤の取り扱いについての平成29年の当部会での審議方針となります。

その際の2の(2)審議区分に示しております、①、②の矢じりのところですが、①の矢じり、有効性に問題があると認められるため、承認の取消しが必要と判断されるもの。②の矢じり、有効性に疑義があると認められるため、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が必要と判断されるもの。この2つに分けて審議を行いました。

この裏面、12分の4ページですが、本日ご審議いただく製剤は、3の(2)の改ざんの可能性のある製剤として、改ざん内容が不明であることから、再評価品目に指定すること

となったものです。

次に、この配布資料の最初の1ページ目に、また戻っていただけますでしょうか。

No. 18の1の(2)の青い括弧内ですけれども、本製剤の改ざんの可能性とは、具体的には、株式会社微生物化学研究所が社内の担当者へヒアリングを実施した際に、承認申請時の有効性に係るデータ（薬理試験データの試験年月や動物の月齢及び臨床試験の抗体価のデータ）これらについて書きかえをしたというヒアリングが得られまして、ただ、具体的な証拠がなかった、確認ができなかったというものになります。

(3) 本製剤の再評価申請の期限は指定から3カ月以内とされ、当時、再審査期間中であったことから、再評価の資料は再審査のために収集していた使用成績調査資料とされました。

なお、今回の再評価申請資料の信頼性につきましては、GPS省令に基づく書面及び実地調査を行っておりまして、当省の職員が株式会社微生物化学研究所に入りまして、組織体制の確認や再評価申請資料と社内の生データの記録との照合等を行っており、資料の信頼性基準に適合していることを確認しております。

次に、当該製剤の再評価申請に係る審議の流れをご説明いたします。

12分の7ページ、別紙の2をご覧ください。緑色に色づけされているページです。

再評価とは、承認後の動物用医薬品の見直し制度の一つで、承認された製剤について、その品質・有効性・安全性等に問題となる情報があつた場合、それについて再度評価をするものになります。再評価申請された製剤については、承認拒否事由に該当しないかを確認することとなります。

承認拒否事由とは、下段にまとめました、イからハのいずれかに該当する場合はその承認を認めないとするもので、承認を取消すということになります。

1枚めくっていただきまして、12分の9ページ、横向きの資料をご覧ください。

再評価の審議の流れです。

今回の再評価につきましては、平成29年の再評価指定に係る審議の際の委員のご意見を踏まえまして、本年7月31日開催の動物用生物学的製剤調査会に意見照会を行った上で、8月20日の動物用医薬品再評価調査会で審議された結果、有用性なしとされ、右側の矢印の方にいきまして、本日の動物用医薬品等部会に至っております。また、承認取消しの可否について諮問が行われております。

めくっていただきまして、12分の10ページ、裏のページになります。

再評価の判定基準をご覧ください。

真ん中の評価基準という列の上から4つまでは有効性が認められた場合で、特に問題がない、または承認事項の一部変更等を行うことによって、承認拒否事由には該当しないというものです。

一方、有効性が認められないと判断された場合は一番下になりますが、承認拒否事由に該当するということになります。

前置きが長くなりましたけれども、次に、再評価申請製剤についてご説明いたします。

それでは、タブレットをご覧ください。PDFの1ページ目、審議経過票をお示ししております。

今回ご審議いただく製剤は、“京都微研”、キャトルウィンー5Hsです。

7番に書かれております効能・効果は、牛伝染性鼻気管炎、牛ウイルス性下痢－粘膜病、牛パラインフルエンザ、牛RSウイルス感染症、牛アデノウイルス（7型）感染症及びヒストフィルス・ソムニ感染症の予防で、6番、用法及び用量は、使用時に乾燥生ワクチンに液状不活化ワクチンを加え、その2mLを牛の筋肉内に注射し、さらにヒストフィルス・ソムニについては不活化ワクチンですので、本剤投与後4週間後にも追加接種を行うというものになります。

本製剤は、もともと承認を受けていた牛5種混合生ワクチンと、ヒストフィルス単味ワクチンの2つを組み合わせ、現場での省力化と対象動物へのストレス軽減を目的として開発されたものとことです。5年前に製造販売承認を受けてから、これまでに9ロット、およそ〇〇〇頭分が市場に供給されているとことです。

次に、今回提出された使用成績調査成績についてご説明します。

PDFファイルの137ページを今からお示しします。137ページの中央の図表の2が示されておりますでしょうか。

今回、8農場において、申請製剤を用法・用量どおりに使用し、165頭で調査を行っております。有効性については、使用成績調査中に対象疾病の流行が見られなかったため、このうち91頭で抗体価を指標に評価しています。

次に、141ページ、図表の5をお示ししております。

こちらは、有効性評価成績となります。

IBRウイルス、BVDウイルス、下の段のRSウイルス、アデノウイルス、ヒストフィルス・ソムニにつきましては、有効率が〇〇〇～〇〇〇%であったのに対して、右の上

の P I 3 ウイルス、牛パラインフルエンザウイルスについては有効率が〇〇〇%でした。有効率とは、有効と無効を合わせた頭数のうちの有効の個体の割合になります。

次に、147ページの図表の10をご覧ください。図表の10は、牛パラインフルエンザウイルスについての要因解析を行った結果を示しています。

ちょっと表が長いので見づらいですが、左側の列が要因別で、第1回注射時の抗体価、品種、投与月齢、実施施設別に解析を行った結果、いずれの要因内でも有意差が見られました。

表の上の第1回注射時の抗体保有状況について、投与前に5倍未満、つまり抗体陰性だったものについて有効となったのは全体の〇〇〇%、約〇割しか有効な抗体価が得られませんでした。

申請者は、これらの要因別解析で有意差が見られた理由について、図表の10の一番下の段に施設別の解析がございしますが、一番下の施設による要因に起因していると考察しています。つまり、施設の2番目と3番目のように、有効率が〇%の施設が見られた一方で、4番目の J A 日の出や、次のページの鎌田牧場のように、有効率が〇〇〇%のものも見られました。ほかの要因の有意差については、この施設間の差異が影響した結果というふうに考察しています。

次に、151ページ、図表の12をご覧ください。

図表12は、承認申請時の臨床試験成績と今回の使用成績調査成績の比較です。

右上の P I 3 ウイルスの欄を見ていただきますと、承認申請時では有効が〇〇〇%であったのに対して、今回は〇〇〇%と有意に低い結果となっています。しかしながら、臨床試験と今回の使用成績調査時の判定基準が若干異なるため、臨床試験の判定基準に合わせて判定した場合は、使用成績調査の有効率は〇〇〇%ではなくて、〇〇〇%となります。ただし、93.1%としている臨床試験の成績は、改ざんの可能性があるとされているもので、参考としての比較になります。

次に、161ページに移ります。図表の16をご覧ください。

これは、今回の使用成績調査成績と類似製剤の成績との比較です。

先ほどご説明したとおり、“京都微研”、キャトルウィン-5 H s は、もともと別個の製剤として承認を受けていたウイルス5種混合生ワクチンと、ヒストフィルス単味ワクチンを同時に使用する目的で開発されたものですので、参照製剤として、“京都微研”、牛5種混合生ワクチンの成績を引用しています。

図表の16のP I 3 ウイルス欄をご覧ください。

一番上の段は、〇〇〇というのは今回の使用成績調査での有効率です。先ほどご説明したとおり、臨床試験の判定基準に合わせて判定した数字となっています。

これに対して、類似製剤の臨床試験成績では有効率は〇〇〇%、類似製剤の再審査の使用成績調査では〇〇〇%となっており、つまり申請製剤の有効率は、類似製剤の成績と比較して有意に低いという結果になっています。

163ページの8.1.5、有効性に関する考察に移ります。

パラインフルエンザウイルスで有効率が低かった要因について、考察されています。

163ページの下の方ですが、申請者は、実施施設間の差異が大きく影響したものと考えられ、その影響により投与前抗体価5倍未満がほかに比べて低い結果となったというふうに考察しています。

有効個体が見られなかった2施設における有効率の低下につながるような要因については、次のページに移りますが、飼養形態、餌など、もしくは疫学的背景等については、関連する記録がなかったため要因分析ができなかったとしています。

また、製造ロットの影響について考察しましたが、製造ロットの影響はなく、品種の影響については、農場ごとの頭数の偏りと判定不能の多さから、明らかにならなかったとしています。

P I 3 ウイルスの製造用株は、動物衛生研究所より購入したものを使用しており、成分量も、他製剤での実績を含めると20年以上の実績があり、その間にP I 3 ウイルスの疾病の防除についての疑義は報告されていないというふうにしています。

乾燥生ワクチンと液状不活化ワクチンの干渉による影響については、承認申請時の試験にて、乾燥生ワクチンと液状不活化ワクチンを混合後のウイルス含有量の動態を調査しており、その結果から、混合後、少なくとも〇〇〇〇までであれば、ウイルス含有量の低下の程度は問題ないことが確認されているとのことです。

次に、180ページに画面を移します。

本資料は、再評価調査会前に申請者から追加提出された資料となります。使用成績調査で、牛パラインフルエンザウイルスに対して抗体上昇が見られなかった2施設について、追加の考察をしたものです。

1つ目として、①注射後の牛に対する環境ストレスということで、2つのうちの1つの施設においては放牧の形態がとられており、後日の聞き取りから、注射後に飼育環境上の

ストレスがかかっていた可能性が考えられたとのことです。このことから、注射後、過度のストレスを受ける条件下では、本来期待されるワクチン効果が得られない可能性が示唆されたとしています。

2つ目は、②として、乾燥生ワクチンと液状不活化ワクチンを混合後、使用時までの取り扱いの影響についてです。先ほど本文でご説明したウイルス力価の低下の度合いが、牛パラインフルエンザウイルスにおいて、ほかのウイルスに比べて大きかったということです。

次のページに進みまして、これに加えて、3行目のところですが、問題の2施設において、詳細な記録がないため、実態は明らかではないが、混合後、使用時までの取り扱い方法がワクチン効果に影響を及ぼした可能性があるとしています。

この追加資料につきまして、事前の質問を磯貝委員からいただいております。

当日配布資料のNo. 19をご覧ください。

No. 19、質問事項。追加説明資料で、注射後の牛に対する環境ストレスと取り扱いについての記載があります。可能性としてはあり得るかもしれませんが、現地での聞き取りなどは十分に行ったのでしょうか。あるいは、牛の管理ノートなどを精査したのでしょうかというご質問です。

回答ですが、申請者に確認しましたところ、施設1については、施設1を含むその周辺を管理する獣医師から、施設2については農場の担当者から聞き取りを行っており、管理ノートなどの確認も行ったとのことです。

また、説明資料の②の乾燥ワクチンと液状不活化ワクチン混合後の取り扱いの影響については、施設1の聞き取りを行った獣医師からは、1日に数百頭にワクチン接種を行う場合もあり、その場合には、事務所でワクチンを全て溶解し、シリンジに充填してから、朝から夕方まで接種を行う場合もあるとの情報を得ているが、今回の調査時の記録はないため、詳細は不明とのことでした。

タブレット画面に戻ります。PDFの116ページをお示ししています。

一番下のところですが、申請者は、使用成績調査でパラインフルエンザに対する有効率が低かったことの要因が解明できなかったことから、引き続き製造販売後調査によりモニタリングを続けて、改めて考察したいというふうに記載しています。また、次ページに移りますが、施設によっては、牛パラインフルエンザウイルスの抗体価の上昇が認められない場合が考えられるため、現段階での注意喚起として、使用者に情報提供を行うこ

ととしたとしています。

ここまでが、有効性のポイントを中心に申請資料についてのご説明となります。

最後に、長くなり大変恐縮ですけれども、最初の紙の配布資料No. 18に戻っていただけますでしょうか。No. 18の裏面になります。

3番の生物学的製剤調査会の意見及び再評価調査会における審議結果について、ご説明します。

(1) 再評価申請書に添付された有効性に関する資料を確認した結果、ア、牛伝染性鼻気管炎で〇〇〇%、牛ウイルス性下痢－粘膜病で〇〇〇%、牛RSウイルス感染症で〇〇〇%、ヒストフィルス・ソムニ感染症で〇〇〇%、牛アデノウイルス（7型）感染症で〇〇〇%の有効性が確認されました。

イとして、一方で、牛パラインフルエンザに関しては、①有効率が〇〇〇%であり、接種前抗体陰性牛に投与した場合でも、約〇割しか抗体価の上昇が見られず、②承認申請時の臨床試験成績、こちらは改ざんの可能性のあるものですが、それと比べて有意に有効率が低く、また既承認の類似製剤の臨床試験成績及び使用成績調査成績と比較して、有意に有効率が低い結果でした。

(2) これらのことから、両調査会において、本製剤の効能・効果のうち、牛パラインフルエンザの予防が認められず、薬機法第14条第2項第3号のイの「申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき」に該当すると判断されました。

再評価調査会の審議結果は、先ほど石井座長からご説明いただいたとおりです。

なお、現在の状況について補足いたします。

本製剤につきましては、申請者は再評価調査会での審議結果を受けまして、本年11月29日をもって本製剤の販売を中止し、12月2日から回収を開始しており、今後、本製剤の承認を整理する意向とのことです。代替品につきましては、先ほどご説明した“京都微研、牛5種混合生ワクチン及び牛ヘモフィルスワクチン－C”について必要な量が確保されているとのことです。

以上で、事務局からの説明を終わります。どうぞよろしくお願いいたします。

○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関しまして、何かご質問等ございますでしょうか。承認を整理する意向であるということになった場合に、承認を、例えば動物用医薬品等部会で取消しますというのを出そうが、出すまいが整理するわけですね。そのと

きに、動物用医薬品等部会との関係はどういうふうになるのでしょうか。

○事務局 まず、薬食審からの答申と、それから、本剤は食用動物用ということで、食安委に諮問、答申が行われるのですけれども、その両方をもって、最終的に再評価結果通知というのが出ることになります。そのときに、有効性がないということと、それから大臣による承認の取消しという流れになりますけれども、そこまでの間に整理届が提出された場合は、その時点で終了ということになります。

○山田部会長 わかりました。ありがとうございます。

何かご意見、ご質問等ございますでしょうか。

○鬼武委員 改ざんがあって、行政処分になって、今回、有効性がないので取消しということですね。実際にもう使われた、そこに対することは、後に戻ってどうしようもないのでしょうか、もう現場では使っていて、お金も払っているものというのはどういうふうに考えたらいいのですか。

○事務局 その使われていた製剤の補償等に関しては、株式会社微生物化学研究所で対応されると思いますが、現時点でパラインフルエンザの有効性がないというような苦情は、これまでには来てはいなかったということは聞いております。ただ、効果が割とわかりにくいというか、割と抗体を持っている牛も多い病気ですので、そのあたりはなかなか難しい点はあるかとは思いますが、そのようなことを聞いております。

○鬼武委員 わかりました。業者が責任を持って、訴訟になるかどうかわかりませんが、対応するということであればいいと思うのですけれども、やはり実際にもう使われてしまったもので、一方でもう効かなかったから取消すということになると、何となく、世の中はざわつくのではないかなというふうに思いました。この審議会では直接関係ないかもしれませんが、やはりそういうものは社会的にも厳しく見られるということは、私も必要だと思っていますので、意見をさせていただきました。

以上です。

○事務局 ありがとうございました。

今のご意見に関しまして、農林水産省からもきちんと対応するようには指導をしております。業者でQ&Aなどをつくって、その補償の質問が来た場合は業者が対応するということを、使用者様にお知らせしていると聞いています。

○鬼武委員 お願いします。

○山田部会長 ほかにご意見、ご質問等ございますか。

○石塚委員 確認ですけれども、磯貝先生のご質問にも少し絡むんですが、業者から出てきた、この回答資料、ここの部会で何か認めるとか、そういうことではないのですよね。例えば、環境ストレスによって抗体価が上がらなかったとか、そういうところを認めているわけではないということでもいいのですよね。今回出されてきた資料に関して、こちらの部会で内容について確認をしたけれども、それを認める、認めないという話ではないということではよかったですか。

○事務局 そうです。そういうことではないです。本来は、この追加資料は中に含まれていなければいけないのですけれども、製本等をした後で提出されたものでしたので、後から追加という形にさせていただいているものです。

○山田部会長 ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

○佐野委員 1点だけ確認ですけれども、代替品があるということの話ですけれども、今、見直しがかかっている十何製剤とかの中に、それが入っているということはないのでしょうか。

○事務局 代替の、先ほどご説明した2製剤につきましては、改ざんの疑いがあるというものではないので、再評価指定はされておられません。

○山田部会長 ほかに。

なければ、議決に入りたいと思うのですけれども、2つの調査会から、有効性が確認できないということで承認取消しというご意見が出ているわけですが、それを覆すだけの根拠は、私はないというふうに思います。

したがいまして、当部会としては、調査会の意見どおりにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、当該製剤については、有効性及び安全性に関する評価に基づき、有用性が認められないために、薬機法第14条第2項第3号のイの「申請に係る効能又は効果を有すると認められないとき」に該当するということで、その製造販売承認の取消しを可とし、審議を終了したいというふうに思います。

○事務局 ありがとうございます。

本剤につきましては、製造販売承認の取消しを可とし、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、ここから報告事項に移ります。(1) 番目の動物用体外診断用医薬品の製造販売承認等の可否について、動物用生物学的製剤調査会関係の①猫用ワクチ

チェックについて、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、動物用体外診断用医薬品の製造販売承認の可否について、報告させていただきます。資料番号13になります。

こちら、猫用ワクチンチェックでございます。申請者名は、スペクトラム ラボ ジャパン株式会社でございます。

使用目的は、猫の血清、血漿または全血中における猫パルボウイルスに対する I g G 抗体の検出というものでございます。

こちら、ドットプロットの原理を用いて測定するものですが、猫パルボウイルスに対するワクチン抗体の検出を主目的としておりまして、新測定項目動物用体外診断用医薬品として、11月6日に開催された動物用生物学的製剤調査会でご審議いただきまして、承認を可とすることをご判断いただきました。

また、本品目については、使用成績評価の指定は不要とご判断いただきましたことも、あわせてご報告させていただきます。

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関しまして、ご質問等ございますでしょうか。

それでは、ご了承いただいたものといたします。

○事務局 ありがとうございます。

○山田部会長 続きまして、報告事項（２）の動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局からご報告をお願いいたします。

○事務局 続きまして、動物用医薬品の諮問・承認状況について、ご報告申し上げます。

資料番号は14になります。諮問状況でございます。

本日ご審議いただきました品目につきましては、一番右のカラムを見ていただければいいのですが、11月18日に薬食審に諮問をいたしております。

なお、先ほどご審議いただきました、“京都微研”、キャトルウィン－5 H s につきましては、8月23日に諮問させていただいております。

次に、承認状況のご報告です。以前に当部会でご審議いただいたものの承認状況でございます。マルボシル10%につきましては11月25日、ベラフロックス15mg錠等につきましては12月2日に承認いただいております。アレリーフローションにつきましては10月4日にご承認いただいております。ペクシオン錠等につきましては10月30日に承認させていた

だいております。

報告は以上になります。

○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 以上、予定していた議事を終えることができました。

ほか、委員の先生方から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。

次回の部会開催日について、事務局から報告がありますので、お願いいたします。

○事務局 次回の開催日については、委員の皆様からご連絡いただいた結果をまとめましたところ、令和2年2月26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、次回の開催予定は、来年のことになりますけれども、2月26日水曜日の午後ということにしたいと思います。

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、本日は本当に長時間にわたりご審議いただきまして、ありがとうございました。

これにて閉会させていただきます。

○事務局 ありがとうございます。

午後5時03分閉会