

令和2年度第1四半期 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会動物用医薬品等部会 議事要旨

審議開始日：令和2年6月4日

審議方法：電子メールによる書面開催

出席委員：持ち回り審議（所属委員19名中19名参加）

議題：別紙の通り

議決日：令和2年7月10日

議決権：資料作成関与者及び委員からのご申告に基づき、各議題の議決に係る取扱は以下の通り

議題(1)②及び⑪、(2)④及び⑦並びに(3)②：審議不参加（なし）、議決不参加（閑崎委員）、申請者が提出資料として利用した資料に関するご意見不提出（なし）

議題(1)⑩：審議不参加（なし）、議決不参加（なし）、申請者が提出資料として利用した資料に関するご意見不提出（田島委員、前田委員及び弓削田委員）

上記を除く議題：審議不参加（なし）、議決不参加（なし）、申請者が提出資料として利用した資料に関するご意見不提出（なし）

議題及び委員より頂いたご質問・ご意見

No.	議題	資料番号及びPDFページ	委員	質問・意見等	事務局回答
審議事項					
(1)①	ボーシリス PCV M Hyo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	資料番号1 ページ:4、95、184、322	磯貝委員	別紙規格12(頁:111)において容器に使用しているゴム栓はニトリルゴムであると記載されているため、使用上の注意の「ゴム栓」は「ニトリルゴム栓」とした方が良いと思います。ニトリルゴムは主要な合成ゴムの1つであり、アクリロニトリルと1,3-ブタジエンとの共重合体です。天然ゴムとは別となり、何も書かないと天然ゴムとして扱われると思います。使用において誤解のないよう明示が必要であると考えます。	使用上の注意には、「ワクチン容器のゴム栓は消毒し、無菌的に取り扱うこと。」と記載しています。ここで消毒は、使用時にゴム栓をアルコール綿等で清拭することを想定しており、ゴム栓の材質によって、消毒の方法を変更する必要はないと考えています。 また、資料180ページ(概要書4ページ)の表1-4-3に、国内における類似製剤との使用上の注意の比較表を記載しています。「インゲルパック フレックスコンボ」及び「インゲルパック フレックスコンボ ミックス」の使用上の注意でも、ゴム栓と記載されているだけで、その材質の記載はありません。 このようなことから、使用上の注意にゴム栓の材質を記載することは、必要ないと考えます。
	資料番号1 ページ:250、252～254、259、261、262、265～268、271、275、278、279、281、282、284、298	磯貝委員	3週齢の子豚となっています。ほかの部分で3週齢以上の豚としているので、統一性を持たず意味で3週齢の豚としてはいかがでしょうか。		概要書中の「3週齢の子豚」は、「3週齢の豚」に修正するよう申請者に指示します。
	資料番号1 ページ:178、202、226、228～230、233、235～237、239～242、244、250、252～254、256、259、261、265～267、269、271、272、275、278、281、282、284、289～291、299、318、320、321	磯貝委員	「…確認された」、「…判断された」は、「…確認した」や「…判断した」としてください。		概要書の「…が確認された」は、すべて、「を確認した」に修正すること。また、概要書中の次の「判断された」は、「判断した」に修正することを申請者に指示します。 資料268ページ：また、注射部位の安全性にも問題はないと判断された。 資料309ページ：すべて被験薬との因果関係はないと判断された。 資料338ページ：すべて被験薬との因果関係はないと判断された。

資料番号1 ページ:5	河上委員	<p>「次の場合、注射しないこと」で、「妊娠中の豚または繁殖の目的で飼育している豚」という記載がありますが、雄と雌ともに繁殖用に飼育されています。これらの繁殖用の雄および雌豚は、本申請製剤の適用から全く除外されてしまうこととなります。「妊娠中および授乳中の豚」に注射しないことにするが適切であると感じます。</p>	<p>当該品目は、用法及び用量が調査会の指摘により、子豚の定義が不明確なため「3ヶ月齢以上の豚」となりましたが、当初は「3ヶ月齢以上の子豚」として設定されておりました。</p> <p>使用上の注意に「妊娠中の豚または繁殖の目的で飼育している豚」に注射しないことを記載していることについては、概要書8.3使用上の注意の設定根拠(資料323ページ)の「繁殖安全性試験は実施していないことから記載した。」によります。</p> <p>本剤は、不活化ワクチンであるため主剤は不活化されています。</p> <p>主剤の他には、アジュバントとして軽質流動パラフィン及び水酸化アルミニウムゲル、乳化剤としてポリソルベート80及びオレイン酸ソルビタン、安定剤としてグリセロール及びエタノール、溶剤として生理食塩液(塩化ナトリウム及び注射用水)を使用しています。</p> <p>これらの成分については、すべて欧州薬局法の規格のものを使用しており、食品安全委員会が行った「動物用ワクチンに添加剤として含まれる成分の食品安全影響評価」では、それぞれの成分について次のとおり評価が行われています。</p> <table border="1" data-bbox="1335 409 1881 536"> <thead> <tr> <th>成分</th><th>動物用ワクチンに添加剤として含まれる成分の食品安全影響評価</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エタノール、塩化ナトリウム、注射用水</td><td>食品又は食品から通常摂取されている成分</td></tr> <tr> <td>グリセロール</td><td>食品添加物として使用されている成分</td></tr> <tr> <td>軽質流動パラフィン</td><td>一日摂取許容量(ADI)の設定や最大残留基準値(MRL)の設定は不要とされている成分</td></tr> <tr> <td>水酸化アルミニウムゲル、オレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80</td><td>ADI等が設定されており、かつ、含有量が当該ADI等を上回らない成分</td></tr> </tbody> </table> <p>以上のことより、本剤に使用されている成分は、すべて安全性の評価がなされているものであり、本剤を授乳中の豚に注射した場合に、乳汁を介してそれらの成分が哺乳豚に移行したとしても、哺乳豚の健康に悪影響を及ぼすことないと考えます。</p> <p>また、海外及び国内における「ポーシリス PCV」及び「エムパック」の製造販売後の調査から、移行抗体の関与が示唆される哺乳豚の健康被害の報告例はみられません。</p> <p>以上のことから、「授乳中の豚」に関する注意書きは、不要であると考えています。</p>	成分	動物用ワクチンに添加剤として含まれる成分の食品安全影響評価	エタノール、塩化ナトリウム、注射用水	食品又は食品から通常摂取されている成分	グリセロール	食品添加物として使用されている成分	軽質流動パラフィン	一日摂取許容量(ADI)の設定や最大残留基準値(MRL)の設定は不要とされている成分	水酸化アルミニウムゲル、オレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80	ADI等が設定されており、かつ、含有量が当該ADI等を上回らない成分
成分	動物用ワクチンに添加剤として含まれる成分の食品安全影響評価												
エタノール、塩化ナトリウム、注射用水	食品又は食品から通常摂取されている成分												
グリセロール	食品添加物として使用されている成分												
軽質流動パラフィン	一日摂取許容量(ADI)の設定や最大残留基準値(MRL)の設定は不要とされている成分												
水酸化アルミニウムゲル、オレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80	ADI等が設定されており、かつ、含有量が当該ADI等を上回らない成分												
河上委員	河上委員	<p>「繁殖の目的で飼育している豚」の中には、文言上種雄豚が含まれると理解できます。「繁殖用の豚」を雌だけではなく種雄豚も対象にしてよいのか回答してください。</p>	<p>本剤に含まれている主剤は不活化されており、本剤を種雄豚に投与した場合に、精液に悪影響を及ぼすことは考えられませんが、繁殖の目的で飼育している雄豚を用いた繁殖安全性試験は実施していないことから、種雄豚は、「繁殖の目的で飼育している豚」の対象に含まれることになります。</p> <p>また、概要書の7頁(PDF183頁)に、欧州域における添付文書の翻訳文を記載しています。その中の「7. 対象動物」の項目に「肥育を目的に飼養する豚」と記載しています。この部分は、原文では「Pigs for fattening」と記載されています。</p> <p>これらのことから、本剤は「繁殖の目的で飼育している豚」を対象としているため、使用上の注意に「妊娠中の豚又は繁殖の目的で飼育している豚」と記載しております。</p>										
河上委員	河上委員	<p>「妊娠中の豚」も「繁殖を目的とする豚」に分類されると考えられるため、「妊娠中の豚または繁殖の目的で飼育している豚」を「繁殖の目的で飼育している雌雄豚、とくに妊娠中の豚には注射しないこと。」と記載した方がより内容が明確になるのではないかでしょうか。</p>	<p>繁殖安全性試験のガイドラインでは、「製品が由来する材料にリスク要因が存在するかもしれないことがデータで示唆される場合に、試験の実施を考慮しなければならない」と記載されています。</p> <p>ご指摘の点等を踏まえ、あらためて使用上の注意の記載について検討した結果、すでに回答しているとおり、「製品が由来する材料にリスク要因が存在するかもしれないことが示唆されるようなデータ」ではなく、繁殖安全性試験の必要はないと考えられましたので、「妊娠中の豚または繁殖の目的で飼育している豚」を「妊娠中の豚」に修正することを申請者に指示します。</p> <p>また、設定の根拠としていました「繁殖安全性試験は実施していないことから記載した。」についても、「妊娠中の豚に対する本剤の安全性は確認されていない。」に修正することを申請者に指示します。</p>										
資料番号1 ページ:319	山田委員	<p>表7-2-3-2の4項目中2項目において無効と判断されているにもかかわらず、最終的に有効とした根拠はどこに示されているのでしょうか。</p>	<p>臨床試験は、表7-2-3-2に示した4つの項目(①M hyo感染による肺病変の陽性率、②M hyo感染による肺病変のスコア、③増体重、④飼料効率)をM hyo感染症に対する「予定する効能又は効果」として実施されています。しかし、2項目(①及び④)については、無効と判定されましたので、それらの項目は、効能又は効果から除くことしました。そのような経緯から、申請する効能又は効果を「豚サーカウイルス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、ウィルス血症発生率及びウイルス排泄量の低減、並びに豚マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成の抑制及び増体重低下の軽減。」としています。</p>										
資料番号1 ページ:1	米倉委員	<p>【要望】PCV単味ワクチンであるポーシリス[®] PCVの用法用量では、「3週齢から9週齢の豚にワクチンの2mLを1回、頸側部筋肉内に注射する。ただし、豚サーカウイルス2型の感染時期が早期な場合、又は、母豚からの移行抗体の保有レベルにはらつきが認められる場合には、3日齢以上の豚にワクチンの2mLを3週間隔で2回注射すること。」となっています。今回申請されている製剤では「3日齢以上の豚に3週間隔で注射する」用法が記載されていません。PCVの抗原は同じようなので、感染時期が早期な農場の対策として、可能であれば本製剤も早期注射できるようにデータを整えていただければ、と思います。</p>	<p>ご意見ありがとうございます。</p> <p>いただきました御意見につきましては、申請者に伝えました。</p> <p>ご承認のとおり「3日齢以上の豚に3週間隔で注射する」用法を追加するためには、当該用法による有効性及び安全性を試験成績等の科学的根拠を持って説明する必要がございます。</p>										

(1)②	スイムジエンSTX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	資料番号2 ページ:261	磯貝委員	<p>「表 概14.1.8.3.15 Stx2e 中和抗体測定時の検体の吸光度値を対照wellの吸光度値で除した値(施設1、初回投与後11週)(続き)」において、対照群のNo.76及び78の値が高い理由を回答してください。</p>	<p>施設1では、初回投与後23日から60日にかけて被験動物で浮腫病起因菌が分離されています(資料235~237ページを参照)。対照群のNo.76及びNo.78は、いずれも初回投与後37日より豚の浮腫病に特徴的な所見である眼瞼周囲浮腫を認めたことから、浮腫病を発症したと判断しています(別添1を参照)。よって、初回投与後11週の値が高い理由は、浮腫病起因菌の感染により中和抗体が誘導されたためと推察します。</p>
		資料番号2 ページ:5	河上委員	<p>「豚に関する注意」の「専門的事項①警告」に「授乳中の豚への投与は控えるべき」という文言を加えるのが適切であると感じます。</p>	<p>本申請製剤の安全性試験は哺乳豚を用いて実施しており、哺乳豚に対する安全性に問題を認めておりません。よって、ワクチン成分の一部や產生された抗体が乳汁を介して哺乳豚に移行した場合でも、哺乳豚に対する危険性は極めて低いと考えます。 以上より、「使用上の注意」において、授乳中の豚への投与を控える旨の注意喚起は不要と判断しました。</p>
		資料番号2 ページ:203	米倉委員	<p>浮腫病による被害を抑えられる製剤なので大いに期待しています。浮腫病を引き起こす大腸菌の中には、Stx2eのみの毒素を产生する菌株があれば、Stx2eに加えてSTやLTを产生する菌株も存在します。本ワクチンを注射した豚に、①Stx2eおよびST、②Stx2eおよびLT、③Stx2e、STおよびLT、を產生する菌株を感染させた場合、Stx2e単独產生大腸菌と同様に浮腫病の発症を改善させることはできますでしょうか。あるいは、STやLTによる下痢発症が影響して免疫能が通常より低下して、結果的にStx2eに対する効果が低下する可能性はあるのでしょうか。野外では、Stx2eを単独で產生する菌株よりもSTやLTも同時に產生する菌株が多いように思いますので、STやLTによる下痢発症時におけるStx2eに対する効果への影響調査が必要と考えます。 もし、データがない、もしくはST、LTによる下痢発症時には免疫効果が影響する、ということであれば、效能又は効果のところに、「Stx2e単独產生大腸菌による豚の浮腫病…」とするのが適当と考えます。</p>	<p>本申請製剤の臨床試験を実施した2施設のうち、施設1では、治験期間中のほぼ同時期に浮腫病と大腸菌性下痢症(LT及びST)の発生を認めましたが、被験薬群は対照群よりも死亡率及び臨床スコアが有意に低く、増体量は有意に高い結果となっております。 豚の浮腫病の原因毒素はStx2eであり、LT及びSTは豚の浮腫病と関係がないことも踏まえ、浮腫病起因菌のLT及びST產生の有無に関わらず、本申請製剤は豚の浮腫病による死亡率、臨床症状等を改善することが可能と考えます。</p>
(1)③	フォステラゴールドPCV MH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	資料番号3 ページ: 2、130	石塚委員	<p>使用上の注意で、「使い残りのワクチンは紙などで吸い取り可燃物として処分」とあります。水銀使用製品に該当しますがこの廃棄でよいか回答してください。</p>	<p>チメロサールを含むワクチンは水銀使用製品産業廃棄物に該当し、地方公共団体条例等に従い処分する必要があります。「使い残りのワクチンは紙等で吸い取り可燃物として処分し、また容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」は「使い残りのワクチン及び容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」とする必要があると考えられることから、使用上の注意の当該記載を「使い残りのワクチン及び容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」に修正するよう申請者に指示します。</p>
		資料番号3 ページ: 246	磯貝委員	<p>「緩和率>0」について、「緩和率」の用語として適切に使用されているか確認してください。</p>	<p>「緩和率」はMitigated Fraction(MF)の和訳として使用しております。MFはワクチンの有効性評価に関して米国CVB(Center of Veterinary Biologics)において一般的に用いられる統計学的手法(VS Memorandum 800.202)、肺病変形形成の抑制等、病状の重症度を緩和するようなワクチンの有効性評価によく用いられています(Siev, D. 2005. J Mod App Stat Meth, 4:500–508)。</p>
			磯貝委員	<p>通常、緩和率はMRIなどの評価で緩和時間の逆数であり、単位は msec⁻¹になります。これとは別の内容と思います。</p>	<p>MFの理論上の範囲は-1~1ですが、ワクチン投与群の重症度が対照群より緩和されることにより上昇し、0以上の場合に効果があると考えられます。米国農務省(USDA)ではワクチンが有効であるとする指標としてMFの95%信頼区間の下限が0以上でなければならないとしていることから「緩和率>0」と記載しております。</p>
		資料番号3 ページ: 3	磯貝委員	<p>緩和率の和訳について「緩和率はMitigated Fraction(MF)の和訳として使用しました」との回答をいただきましたが、指摘しましたように医学領域では緩和率は別の領域で使用されています。和訳が正しいか再確認してください。特に和訳が決められていないのであれば、軽減率としたほうがよいように思います。</p>	<p>ご意見に従い、Mitigated Fractionの和訳を「軽減率」に修正するよう申請者に指示します。</p>
			河上委員	<p>「専門的事項」の中にも「授乳中の豚への投与は控えるべき」という文言を加えるべきであると感じます。</p>	<p>本ワクチンは不活化ワクチンであることから、主剤(ウイルス及び細菌)は全て不活化されているため感染性はなく、また、その他アジュバント等の各成分は、ワクチン製造に一般的に用いられる成分で、すべて食品安全委員会で評価済みの安全性が確認された成分です。筋肉内投与したワクチン成分が乳汁を介して子豚に移行する可能性は極めて低いと考えられますが、仮に本ワクチン投与母豚の乳汁を介して子豚にワクチン成分が移行したとしても危険性はないと考えます。</p>
					<p>乳汁を介して子豚に移行すると考えられるのは、母豚抗体の子豚への移行(移行抗体)ですが、それにより子豚に対象抗原に対する防御を付与する可能性はありますが、危険性は想定されません。</p>
					<p>以上のことから、製品由来材料に授乳中の母豚に対するリスク要因は存在せず、「授乳中の豚への投与は控えるべき」という文言を加える必要はないと考えます。</p>
					<p>なお、海外の添付文書等においてもその使用を制限したり、注意喚起したりするような対応は行っておりません(添付資料1-2)。</p>

	資料番号3 ページ: 180~182	米倉委員	本製剤は2種類のPCV2遺伝子型を含むことにより、PCV2aの単味ワクチンと比較して細胞エピトープの交差範囲が広がるという学説は理解できます。ただし、本製剤がPCV2d感染に対して高い防御能を有していることを証明するものではないと考えます。よって、本項目では学説の述べる程度に留め、本製剤がPCV2dに対しても高い防御能を有していること、または有していることを想像させる記述は削除するのが適当と考えます。	ご指摘のとおり当該記載について、申請者に指示し下記の通り改めます。 (新) その結果、PCV2aベースの単味ワクチンと比較して、PCV2a/PCV2bの2価ワクチンのEpiCCスコアは、PCV2b野外株に対してだけでなくPCV2d野外株に対しても上昇することが確認された(図 1-2)。これは、PCV2aとPCV2dの間によりPCV2bとPCV2dの間のエピトープの保存性が高い[25]と言われていることと一致する。また、2価ワクチンと単味ワクチンのPCV2a株は同一であるが、2価ワクチンの方がPCV2a野外株とのEpiCCスコアが単味ワクチンより高いことが示された。EpiCCスコアが高いことはエピトープ配列の一貫性(近縁性)が高いことを示していることから、2価ワクチンは単味ワクチンより野外株との交差性が高まると考えられる。 (旧) その結果、PCV2aベースの単味ワクチンと比較して、PCV2a/PCV2bの2価ワクチンはヘテロの遺伝子型を含む野外株に対してより広範囲の交差性を示すことが確認された(図 1-2)。2価ワクチンの交差範囲はPCV2bに対するのと同様にPCV2dに対しても上昇していた。これは単味ワクチンと比較してより大きな配列の一貫性、及びPCV2aとPCV2dの間よりPCV2bとPCV2dの間のエピトープの保存性が高いこと[25]によって支持される。また、2価ワクチンと単味ワクチンのPCV2a株は同一であるが、2価ワクチンの方がPCV2aに対する交差範囲が広がったことが示された。以上のように、2価ワクチンは既存のPCV2aベースの単味ワクチンと比較してT細胞エピトープの交差範囲を広げて防御力を付与することができる。	
(1)(4)	フォステラゴールドPCV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	資料番号4 ページ: 2、32	石塚委員	使用上の注意で、「使い残りのワクチンは紙などで吸い取り可燃物として処分」とあります。水銀使用製品に該当しますがこの廃棄でよいか回答してください。	チメロサールを含むワクチンは水銀使用製品産業廃棄物に該当し、地方公共団体条例等に従い処分する必要があります。「使い残りのワクチンは紙等で吸い取り可燃物として処分し、また容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」は「使い残りのワクチン及び容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」とする必要があると考えられることから、使用上の注意の当該記載を「使い残りのワクチン及び容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」に修正するよう申請者に指示します。
	資料番号4 ページ: 3	河上委員	「専門的事項」の中、「授乳中の豚への投与は控えるべき」という文言を加えるべきであると感じます。	本ワクチンは不活化ワクチンであることから、主剤(ウイルス及び細菌)は全て不活化されているため感染性はない、また、その他アジュバント等の各成分は、ワクチン製造に一般的に用いられる成分で、すべて食品安全委員会で評価済みの安全性が確認された成分です。筋肉内投与したワクチン成分が乳汁を介して子豚に移行する可能性は極めて低いと考えられます、仮に本ワクチン投与母豚の乳汁を介して子豚にワクチン成分が移行したとしても危険性はないと考えます。 乳汁を介して子豚に移行すると考えられるのは、母豚抗体の子豚への移行(移行抗体)ですが、それにより子豚に対象抗原に対する防御力を付与する可能性はありますが、危険性は想定されません。 以上のことから、製品由来材料に授乳中の母豚に対するリスク要因は存在せず、「授乳中の豚への投与は控えるべき」という文言を加える必要はないと考えます。 なお、海外の添付文書等においてもその使用を制限したり、注意喚起したりするような対応は行っておりません(添付資料1-2)。	
(1)(5)	ネプトラ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	資料番号5 ページ: 1、364	河上委員	1.「用法・用量」の記載で、「事前に生理食塩水で外耳道の洗浄をおこなう」とありますが、どのように洗浄するのでしょうか。ただ、生理食塩水を滴下するだけを示唆するのか、綿棒などを用いて外耳道の粘膜をこすって汚れを落とすべきであるのでしょうか。また、生理食塩水を多量に耳道内に注入してしまっても良いのでしょうか。	他の既承認の犬の外耳炎治療用点耳薬に關しても用法・用量もしくは使用上の注意において、何かしらの洗浄液を用いて外耳道を洗浄してから投与することになっていますが、その洗浄方法は指定されていません。また、本剤は獣医師(もしくは獣医師の指導を受けた熟練者)のみが投与することとなっています。犬の感染性外耳炎の治療時に洗浄液で外耳道を洗浄するのは獣医師にとって一般的であり、それぞれの獣医師によりその洗浄方法は多少異なる可能性はありますが、通常行っている外耳道の洗浄方法で問題がないと思われるため、あえて詳細な洗浄方法を記載することは必要がないと考えます。
	資料番号5 ページ: 1、364	河上委員	2. 生理食塩などの化学物質を含む溶液は、「…水」と表現するのは誤りであり、「生理食塩液」と表現・記載するのが正しいと思います。	本剤使用の前に洗浄に用いる液としては刺激性の低い洗浄剤として生理食塩水(体液とほぼ同張の塩化ナトリウム水溶液:約0.9w/v%)を想定しており、必ずしも日本薬局方で定められた処方薬としての生理食塩液である必要はないと考えます。国内の治療においても生理食塩水(海外の試験ではsaline)での洗浄を各動物病院で実施しています。また、一般的に生理食塩水という言葉は「体液とほぼ同張の塩化ナトリウム水溶液:約0.9w/v%」という意味で使用されており、既承認のオスルニアにおいても生理食塩水等での外耳道洗浄を行う旨が記載されていることから、問題はないと考えます。	
	資料番号5 ページ: 1、364	河上委員	3. 垂れ耳の犬種では、外耳道以外に、その垂れた耳介の内側部に細菌やマラセチアが潜在・生息している場合が少なくありません。このような部位に対してどのように対処するべきであるのか(どのように耳介内部に薬液を塗布するのか)、記載・説明する必要があると感じます。	他の既承認の犬の外耳炎治療用点耳薬に關しても外耳道内のみに投与することとなっており、垂れた耳介の内部に対して処置する方法等の記載はありません。また、本剤の治験においても犬種や犬の耳の形の違いにより使用方法を変えることはなく、外耳道のみへの投与をしています。以上の理由から耳の形状の違いにより、あえて耳介内部に投与する必要はなく、外耳道への投与のみを基本的に考えることで問題はないと考えます。	
	資料番号5 ページ: 351~	弓削田委員	副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること、とあります。同種・同効品においては薬剤の作用機序等に関連して生じる臨床症状・臨床病理的変化等の記載があり、使用者側にとて副作用の可能性を判断しやすい解説になっています。一方当該品においては、使用後に好ましくない作用(例えは、ALP・ALTの上昇・多飲多尿等)が出現した際、副作用の可能性を判断するうえで(P353④副作用)説明が充分であるとは言い難いように思いますかいかがでしょうか。	ご意見に従い、以下の内容を使用上の注意(副作用)の項目に追加いたします。申請書本紙、概要(開発の経緯、使用上の注意の設定根拠)、添付資料1に同内容を反映させます。 (追記) 本剤の高用量、頻回投与により、AST、TP、IP、CRE、Caの軽度の変化及び投与部位に軽度の紅斑が認められることがある。	

(1)(6)	デクスドミトール0.1及び同0.5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	資料番号6 ページ:168	磯貝委員	S.aureusなどと記載のある部分は学名ですので、イタリックにしてください。	「S. aureus」等の学名で記載されているものについて、イタリック体に修正するよう申請者に指示します。
		資料番号6 ページ:168	磯貝委員	副作用の可能性のある情報として2004~2016年に犬11例およびネコ4例が記載されていますが、発生率はどのくらいでしょうか。	塩酸メデトミジン製剤による重篤な副作用の可能性のある情報として2004~2016年に犬11例および猫4例の報告があります(動物医薬品検査所ホームページ 副作用情報データベースより)。 本報告は塩酸メデトミジン製剤であるドミトール(日本全薬工業株式会社)、ドルベネ注(共立製薬株式会社)、メデトミジン注「Meiji」(フジタ製薬株式会社)を含めた報告であり、ドルベネ注およびメデトミジン注「Meiji」の販売本数については確認することができず、発生率を算出することができませんでした。しかし、ドミトールのみでも国内で年間約1万本販売されておりますので、発生率として高いものではないと考えております。 ドミトールに関しては、PSUR(定期的安全最新報告)において、犬における有害事象発生率が世界で0.0021%(国内0.0009%)、猫における有害事象発生率が世界で0.0021%(国内0.0037%)と報告されております。
		資料番号6 ページ:169	磯貝委員	表1-1及び表1-2の「因果関係がないとはいえない」という表現について、「因果関係の可能性あり」と解釈してよいでしょうか。「因果関係の可能性がある」、「因果関係があるとはいえない」、あるいは「不明」等、適切な表現にするよう検討してください。	表1-1及び表1-2については、動物医薬品検査所ホームページ 副作用情報データベース上の各製造販売業者から上げられたメデトミジン塩酸塩製剤の有害事象報告の記載をそのまま引用しておりますが、「因果関係がないとはいえない」は「因果関係の可能性あり」と解釈できると考えますので、「因果関係の可能性がある」、「因果関係があるとはいえない」又は「不明」等、適切な表現にするよう修正するよう申請者に指示します。
		資料番号6 ページ:83	弓削田委員	図1のおそらく「体重」と思われるグラフのX軸の単位表記がありませんがよろしいでしょうか。	指摘回答書の別紙における指摘番号3に対する回答の図1について、X軸の単位表記を記すことを申請者に指示します。
		資料番号6 ページ:584~870	弓削田委員	PDFページ:586 用量設定試験における⑩観察項目及び評価基準の観察項目である<安全性>のうちの⑧調律異常について、評価基準が「0:正常 1:頻脈 2:徐脈 3:不整脈 4:期外収縮 5:心房細動」 PDFページ:606 (調律異常: 聴診器で確認し、下記の基準でスコア評価した。と記載されている。 犬及び猫における臨床治験実施においても聴診器または心電図を用いた。との記載) 調律異常を検出する際のスコアリング0~5の分類設定が妥当であるか、疑問です。例えば、期外収縮も心房細動も分類としては不整脈です。 ★調律異常は、出現頻度やその不整脈のタイプにより軽度なものから非常に重篤なタイプのものまであります。ピンポイントで調律異常を検出することは難しく、薬剤投与中の持続した心電図モニターが必要なのではないでしょうか。さらに、調律異常については安全性において非常に重要な項目であると考えますが、調律異常を「聴診器で確認」という内容についても非常に疑問があります。聴診器で予測のつづ調律異常は心房細動くらいで、頻脈・徐脈はわかったとしても、それが正常洞調律であるのか不整脈によるものであるのかは聴診では判断致しかねると思います。	調律異常につきましては、ご指摘の通り期外収縮、心房細動も分類としては不整脈に含まれ、また、聴診器では正確に判断できず、本観察項目およびスコアリングは適切ではなかったと考えます。 アンチセダンの用量設定試験では、アンチセダン投与による鎮静鎮痛スコア及び安全性スコアの回復の程度を総合的に判断しアンチセダンの用量が結論されましたたが、調律異常については犬ではデクスマメトミジン塩酸塩高用量群で投与後に徐脈が認められたのみで低用量群では試験期間を通じ正常であり、猫でも試験期間中正常でしたので、アンチセダン投与によるデクスマメトミジン塩酸塩の作用からの回復を調律異常の項目から判断できず、当該項目は本試験の結論に影響しておりません。従って、当該項目を除外した場合でも本用量設定試験から得られる結論に影響はございません。 デクスマメトミジン塩酸塩の用量設定試験において、デクスマメトミジン塩酸塩投与後に調律異常項目のスコア2(徐脈)が認められましたが、徐脈の発生は別項目である心拍数と関連しており、徐脈以外に異常は認められず、調律異常の項目を除外した場合でも本試験から得られる結論に影響はございません。 また、国内臨床試験において安全性評価は有害事象発生率を用いて行なっており、調律異常等の項目は安全性評価の参考として記載しており、調律異常の項目を除外しても国内臨床試験の結論に影響はございません。 以上より、用量設定試験及び臨床試験の安全性評価に係る観察項目である調律異常を観察項目から削除するよう申請者に指示します。 なお、用量設定試験では心電図を測定しておりませんが、対象動物安全性試験では本剤を臨床用量の最大量、その3倍、5倍量を投与し、投与後15分、30分、1時間、1.5時間、2時間、及び8時間時点で心電図を測定しており、結果をPDF463ページ(犬)及び506ページ(猫)に記載しております。安全性試験の心電図では、犬においては本剤投与後に徐脈、第1度および第2度房室ブロックが散発的に認められ、猫においては一部の猫で本剤投与後に不規則な心拍が認められましたので、使用上の注意「専門的事項」(副作用)に「投与後心拍数・呼吸数の低下がみられる。また、心電図において房室ブロックが認められることがある。」と記載し、注意喚起しております。
		資料番号6 ページ:584~870	弓削田委員	PDFページ:586 ⑨脈拍 0:正常 1:強勢 2:微弱 3:消失 PDFページ:623 大腿動脈を触診し、正常、強い、弱い、触れないに分類した。 検査・観察項目の安全性に関する項目で、「脈拍」は何についての安全性の指標でしょうか。脈拍は血圧も反映しませんし、強勢・微弱・消失は何を検知し、スコアについてどのように理解すればよいのかを説明してください。	資料番号6のPDFページ:623の試験は欧州で実施された猫臨床試験であり、「脈拍」は原文では「pulse」と記載されており、本項目は血圧測定の簡易的な代替法として脈の強さをスコアリングしたものと考えております。大安全性試験では血圧が測定されましたが、結果としてPDFページ:463のとおり測定不能または20mmHg未満の測定値が認められるなど、測定値に信頼性がないと判断されており、これは、本剤を含む α_2 アドレナリン受容体作動薬は血管収縮及び徐脈を誘発するため、非侵襲的な血圧測定法では安定した値が得られないためと考察されております。そのため、欧州臨床試験では簡易的に脈の強さをスコアリングし、本剤投与後に異常(強勢・微弱・消失)になり、その後時間の経過とともに正常に戻ることが確認されております。 また、非侵襲的方法では血圧を測定できませんでしたが、「10.2.3犬におけるメデトミジン塩酸塩光学異性体の臨床効果の比較」においては、犬の血管にカテーテルを挿入して血圧を測定しており、PDFページ:561に示すとおり、動脈血圧はデクスマメトミジン塩酸塩投与後5分後に上昇し、その後徐々に降下しております。従って、使用上の注意「専門的事項」(副作用)に、「投与後一時的に血圧が上昇するがその後正常値付近に回復する。」と記載し注意喚起しております。

(2)	<p>動物用生物学的製剤基準の一部改正について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの <p>①豚流行性下痢生ワクチン(シード) ②豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン(シード) ③豚丹毒生ワクチン(シード) ④鶏伝染性喉頭気管炎生ワクチン(シード) ⑤ニューカッスル病生ワクチン(シード) ⑥ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチン(シード) ⑦日本脳炎生ワクチン(シード) ⑧鶏伝染性ファブリキウス囊病生ワクチン(ひな用)(シード)</p> <p>・製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの</p> <p>⑨馬鼻肺炎生ワクチン(シード) ⑩さけ科魚類ビブリオ病不活化ワクチン(シード) ⑪ぶりビブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(シード)</p>	—	なし	
(3)	<p>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</p> <p>①クロチアニジン及びd·d-T80-ブラレトリンを有効成分とする配合剤たる畜舎噴霧剤 ②フェバンテルを有効成分とする飼料添加剤</p>	—	なし	—

報告事項

(1)	アンチセダンの製造販売承認等の可否について	—	—	なし	—
(2)	動物用医薬品の諮問・承認状況について	—	—	なし	—
(3)	動物用医薬品の副作用報告について(平成31(令和元)年度)	—	—	なし	—
(4)	動物用生物由来製品の感染症定期報告について(平成31(令和元)年)	—	—	なし	—
(5)	動物用医薬品の再評価に関する報告について(平成31(令和元)年度)	—	—	なし	—
(6)	動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用医薬品調査会の設置について	—	—	なし	—

審議結果

No.	議題	審議結果
(1)①	ボーシリス PCV M Hyo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	本申請については、以下の事項を条件に承認を可とし、薬事分科会に報告して差し支えない。 また、再審査期間は6年とする。 【条件】 ・使用上の注意(専門的事項)①警告の「対象豚が、次のいずれかに該当すると認めた場合には注射しないこと。」において、「妊娠中の豚又は繁殖の目的で飼育している豚。」は「妊娠中の豚。」に修正すること。
(1)②	スイムジェンSTX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	本申請については、承認を可とし、薬事分科会に報告して差し支えない。 また、再審査期間は6年とする。
(1)③	フォステラゴールドPCV MH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	本申請については、以下の事項を条件に承認を可とし、薬事分科会に報告して差し支えない。 また、再審査期間は6年とする。 【条件】 ・使用上の注意(取扱い及び廃棄のための注意)の項の「使い残りのワクチンは紙等で吸い取り可燃物として処分し、また容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」は「使い残りのワクチン及び容器は地方公共団体条例等に従い処分すること。」に修正すること。 ・起源又は開発の経緯等に関する資料の2種類のPCV2遺伝子型を含むことによる免疫交差性の拡大の項において、PCV2dに対して高い防御能を有していることを示唆する記載を修正すること。 ・肺病変の評価における「緩和率」は「軽減率」に修正すること。

