

平成 23 年 9 月 6 日

於・農林水産省動物医薬品検査所研修室

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

出席者名簿

委 員

◎明石 博臣

赤堀 文昭

岩田 敏

尾崎 博

鬼武 一夫

東洋 彰宏

中込 和哉

中西 照幸

野上 貞雄

濱岡 隆文

廣野 育生

◎：部会長 ○：部会長代理

農林水産省

畜水産安全管理課

能田 健：課長補佐（薬事安全企画班担当）

宮治 昌乘：水薬事監視指導班 監視指導第2係長

動物医薬品検査所

境 政人：所長

中村 成幸：検査第一部長

濱本 修一：検査第二部長

角田 隆則：企画連絡室長

江口 郁：審査調整課長

岩本 聖子：技術指導課長

嶋崎 洋子：動物用医薬品審査官

ほか

目 次

1	開 会	1
2	動物医薬品検査所長挨拶	1
3	配布資料の確認等	2
4	議 事	
	I) 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	
	<動物用抗菌性製剤調査会関係>	
	① ビクタス水溶散 25% (大日本住友製薬株式会社)	4
	(2) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について	
	<動物用残留問題調査会関係>	
	① オルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤	14
	(3) 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 (つづき)	
	<動物用一般医薬品調査会関係>	
	② オンシオール錠 5 mg、同 10mg、同 20mg、同 40mg 及び猫用オン シオール錠 6 mg (ノバルティスアニマルヘルス株式会社)	15
	③ 小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠及び猫用ミルベマックス フレーバー錠 (ノバルティスアニマルヘルス株式会社)	25
	(4) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について	29
	<動物用生物学的製剤調査会関係>	
	(5) 動物用生物由来製品の指定について	35
	<動物用生物学的製剤調査会関係>	
	(6) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について	
	<動物用残留問題調査会関係>	
	② セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸 モノグリセライドを含有するもの	36

Ⅱ) 報告事項	
(1) 動物用体外診断用医薬品の承認の可否について	
<動物用生物学的製剤調査会関係>	
① オーエスライザⅡ (共立製薬株式会社)	38
(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について	40
(3) 平成 22 年度副作用報告について	41
(4) 平成 22 年度動物用医薬品の回収に関する情報について	47
Ⅲ) その他	48
5 閉 会	49

1 開 会

○明石部会長 それでは、定刻より若干前ですが、お忙しい先生もいらっしゃいますので、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。

本日は池田委員、越久田委員、甲斐委員、下田委員、田村委員、西川委員、袴塚委員、福山委員、山田委員から御都合で御欠席との連絡をいただいております。したがって、出席委員数は 11 名ということで、ぎりぎりですか一応定足数に達しておりますので、部会は成立していることを御報告いたします。

2 動物医薬品検査所長挨拶

○明石部会長 それでは、動物医薬品検査所長からまず御挨拶をお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 動物用医薬品等部会各委員におかれましては、大変御多用中のところ御出席を賜りまして、誠にありがとうございます。また、日ごろより薬事行政はもとより、農林水産施策に種々御理解と御協力を賜りまして、この場を借りて御礼を申し上げる次第でございます。

まず最初に、本日は鬼武委員に初めて御出席をいただいております。主に消費者側の立場を代表していただいて御意見をお伺いするというので、本年度から委員になっていただいております。これは既にほかの委員には御説明をしたと思っておりますけれども、承認の事務手続を早く進めようということで、厚生労働省も御一緒に薬事分科会での審議事項を軽減し、動物用医薬品につきましてはこの部会において実質的に審議を終了するというにさせていただいたわけでございます。

そういった観点から、従来は分科会で委員として御出席をいただいた消費者、そういった方々の御意見をこの部会で反映をさせていただくということで、鬼武委員、それから、今日御欠席ですけれども、甲斐委員には消費者側あるいは家畜生産者側の立場を代表して御意見をいただくという形にさせていただいたということでございます。

既に御承知のとおり、9月2日付けで野田新総理大臣の下で新しい内閣が組閣をされております。ただ、農林水産大臣につきましては、引き続き鹿野大臣が続投されるということになっております。大臣のお言葉にございましたが、総理からは鹿野大臣には7項目の御指示があったと聞いております。

第1は言うまでもなく、この大震災の復興について、迅速に進めるということです。

2つ目は、原発事故に関連しまして、農林水産物の放射能汚染対策に万全を期して、国民に安全な食生活を確保するということです。

3つ目は、やはり農林水産業の足腰の強い後継者を育てるという観点から、農林水産業の

6次産業化とか農業者の戸別所得補償制度といったものを適切に運用してくれということです。

4つ目は、包括的経済連携協定を推進するということです。

5つ目は、直接関係はありませんけれども、林業において、林業も後継者不足でして、人を育成する。あるいは道路網の整備をするというものです。

6つ目は、水産です。生産だけではなくて、流通、加工といったものをセットで推進をしていくというものです。

7つ目は、家畜防疫でございまして、口蹄疫とか鳥インフルエンザといったものの発生を未然に防止するように万全を期してくれといった指示がございました。

我が動物医薬品検査所も動物用医薬品を介してですけれども、食の安全に全面的に貢献しておりますし、また、口蹄疫のワクチンあるいは鳥インフルエンザのワクチンの備蓄をしておりますけれども、その事前検査といったものを当所において行ってきておりますので、引き続き農林水産業の発展あるいは国民の食生活の安定に貢献をしてみたいと考えておりますので、委員各位におかれましては、引き続き御支援を賜りたいと思っております。

1つだけ動物用医薬品の話題を御紹介しますけれども、前回は申し上げましたが、7月5日に動物用抗菌性物質のリスク検討委員会の第1回の検討委員会を行いまして、9月15日に第2回目の会合を行うとしております。薬剤耐性菌につきまして、食品安全委員会でリスク評価をやっているわけですけれども、それに対して獣医臨床現場で有効かつ実施可能なリスク管理措置をどう講じていくか。そういったものの指針をつくりたいということで作業を進めております。次回の部会にはその指針案についても御報告をさせていただく予定になっております。

本日は承認品目が3品目とそのほかにワクチンのシードロット化に伴います生物学的製剤の基準の一部改正等、少々盛りだくさんでございますけれども、よろしく御審議をいただきますようお願い申し上げます。御挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

○明石部会長 ありがとうございました。

3 配布資料の確認等

○明石部会長 それでは、事務局の方から配布資料の確認及び申請資料作成と利益相反に関する御報告をお願いします。

○事務局 それでは、配布資料の方を確認させていただきます。配布資料一覧をご覧ください。こちらの方で後段の事前送付資料につきましては、赤の資料No.1～11までを事前に送付をさせていただきます。

続きまして、上段の方になりますが、資料番号は黒の12、13、14、15、16、資料No.4-2については当日配布資料ということで、本日お手元に配布をさせていただいておりますの

で、御確認をいただきまして、過不足等がございましたら事務局の方にお申し付けいただければと思います。

以上です。

○明石部会長 どうもありがとうございます。委員の先生方、過不足はございませんでしょうか。

それでは、利益相反についてお願いします。

○事務局 続きまして、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御説明をさせていただきます。資料番号は黒No.13「競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員について」という文書をご覧ください。1ページから順に御説明を差し上げます。

ビクタス水溶散 25%。これは大日本製薬株式会社（現 DS ファーマアニマルヘルス株式会社）から申請されているもので、競合品目としてインフェック2%散を挙げてございます。理由としては、以下のとおりとなっております。

2ページ、オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg、猫用オンシオール錠6mg。申請者はノバルティスアニマルヘルス株式会社で、競合品目としてはリマダイル錠、プレビコックス、メタカム錠を挙げてございます。競合品目を選定した理由としては、以下に書いてあるとおりとなっております。

3ページ、小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠、猫用ミルベマックスフレーバー錠。こちらはノバルティスアニマルヘルス株式会社から申請されているものですが、競合品目として2品目、ドロンタル錠及びプロフェンダースポットが挙げてございます。こちらは競合品目を選定しました理由を下記のところに記載してございます。

4ページ、動物用生物学的製剤基準の一部改正により影響を受ける企業リストということで、製剤のシードロット化に伴い各条を追加するものとしたしまして、4ページに挙げてあるものがリストアップされてございます。いずれも改正の対象となる製剤であるためということで、選定した理由になってございます。

5ページでは製剤のシードロット化に伴い各条の一部を改正するものということで、2基準挙げてございます。こちらも改正の対象となる製剤であるためということでございます。

再審査が終了し動物用生物学的製剤基準に各条を追加するものとして、2条、改正の対象となる製剤です。

動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するものということで、ニューカッスル病の多価ワクチンを挙げてございます。

6ページ、動物用生物由来製品への指定により影響を受ける企業リストということで、日生研株式会社、改正の対象となる製剤ということでございます。

7ページ、オルピフキサシンを有効成分とする飲水添加剤。これは重複しておるものでございまして、申し訳ございません。

8ページになりますが、こちらが影響を受ける企業リストということで、セファゾリンを

有効成分とする乳房注入剤。こちらのセファメジンZ、セファサット、日本全薬工業株式会社からです。競合品目として以下の3品目、セファメジン QR、セファメジン S、セファメジン LC「KS」を挙げてございます。影響を受ける品目を選択した理由としては、同じセフェム系の乳房注入剤であるためとなっております。

以上となります。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいま御説明をいただきました選定品目及び選定理由につきまして、何か御質問、御意見等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次の説明をお願いします。

○事務局 それでは、これに基づきまして、各委員の先生方からの申し出状況について御説明をさせていただきます。

先般、御提出いただきました利益相反に関する報告をとりまとめました結果、本日の審議事項2にございますオンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg及び猫用オンシオール錠6mgについて、岩田委員が議決に参加できませんので、御報告を申し上げます。ほかに審議に参加できない、あるいは議決に加われない委員はいらっしゃいませんでした。

事務局からは以上となります。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、岩田委員、議決の際には引いていただくということでもよろしく願いいたします。

4 議 事

I) 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

<動物用抗菌性製剤調査会関係>

① ビクタス水溶散 25% (大日本住友製薬株式会社)

○明石部会長 それでは、審議に入りたいと思います。

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でビクタス水溶散 25%につきまして、座長の岩田委員、御説明をお願いします。

○岩田委員 ビクタス水溶散 25%についてでございます。こちらは DS ファーマアニマルヘルス株式会社を出しております、オルビフロキサシンを有効成分として、豚のマイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症を効能とするものでございます。

用法及び用量は1日1回体重1kg当たり、オルビフロキサシンとして豚に2.5ないし5mg。これは力価としてですけれども、これを飲水に均一に溶かして3日間経口投与することとし

ています。

本製剤は平成 23 年 8 月 8 日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会及び平成 19 年 2 月 6 日に開催された動物用医薬品残留問題調査会において事前の審議を終了いたしまして、本部会に上程されるものでございます。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 年になります。

詳細につきましては、この後、事務局の方から御説明をしていただくこととなりますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○事務局 それでは、事前にお送りしております赤の資料 No. 1 を御用意ください。

表紙をめくっていただきまして、審議経過票をご覧ください。

本剤の販売名はビクタス水溶散 25%。オルビフロキサシンを有効成分とするフルオロキノロン系抗菌性物質製剤でございます。申請者は大日本製薬株式会社でございますが、その後、大日本住友製薬株式会社を経まして、現在は DS ファーマアニマルヘルス株式会社となっております。

申請日は平成 12 年 5 月 29 日でございます。

用法・用量及び効能・効果につきましては、ただいま岩田先生から御紹介をいただいたとおりでございます。なお、申請時には、効能又は効果に胸膜肺炎、対象菌種といたしましてアクチノバチラス・プルロニューモニエも加えて申請されております。

次に、概要書と書かれたタグをお開きください。目次のところを飛びまして、1 ページをお開きください。

本剤の有効成分でありますオルビフロキサシンは、エンロフロキサシン、オフロキサシンの多数の類薬が知られておりますフルオロキノロン系に分類される動物専用の抗菌薬でございます。本剤有効成分を含有する動物用医薬品は、現在は牛及び豚を対象とする注射剤、犬及び猫を対象とする注射剤及び錠剤。更に犬及び猫を対象とし、抗真菌薬及びステロイドとの合剤でありますクリーム剤が承認されております。

本申請は豚に対して群単位での治療に対応するため、飲水に溶解させて投与することを意図した用時溶解剤として開発されたものでございます。現在、豚に承認があるフルオロキノロン剤は、成分で本剤を含めて 6 種類承認されておきまして、牛経口投与剤が 2 種類で、あとは注射剤のみとなっております。

3 ページ、フルオロキノロンなど人の医療等で重要な位置づけとみなされる抗菌薬につきましては、その公衆衛生に与える影響につきまして、審査の上で検討をいたしておきます。そのことについて、これから記載しておきます。

一般的にフルオロキノロン類は他の系統の抗菌薬とは交差耐性が少なく、一方、フルオロキノロン類同士では交差耐性が見られるという傾向が知られておきますが、本薬につきましても野外分離株を用いた試験におきまして、同様の傾向が見られておきます。事務局におきましても、これら薬剤耐性菌に関する知見は本剤の審査におきましても最も重要な点であると認識いたしておきまして、動物由来細菌のみならず、公衆衛生上重要なカンピロバクター、

大腸菌等につきましても情報の収集と考察を求めています。申請者からは、回答当時の知見ではございますが、特に問題となる耐性化は見られていないものの、今後も適正な薬剤の使用と調査が必要である旨の回答を得ております。

4 ページ以降、本剤は承認申請までに本剤と同じ有効成分の既承認の注射剤につきまして、薬剤感受性の状況が報告されており、7 ページの表に結果がございまして、特に耐性菌の増加は認められなかったとしております。

8 ページ、本剤を臨床使用した前後におきまして、豚房周辺の大腸菌、腸球菌について薬剤耐性の動きを調べております。その結果、特に耐性度の上昇は見られず、本剤の使用に際して耐性度の上昇は起こりにくい結論づけております。事務局からは、本剤の間隔を置いた反復使用により耐性が上昇する可能性を指摘いたしまして、申請者は耐性獲得試験を行いまして、20 代継代後も耐性の上昇は見られなかったとのデータを示した上で、用法及び用量を遵守する上では耐性菌の出現を抑制できるとの回答がされております。

11 ページ、本剤は食品媒介性の病原菌及び環境に対する影響について記載されております。事務局からは本剤の環境中の挙動等につきまして、現場の実態に沿った考察を求め、申請者からは対応する考察を得た結果、いずれも結論といたしましては、特筆すべき問題はないと結論づけております。

23 ページ、こちらからは物理的・化学的性質、規格及び検査方法について記載しております。原薬につきましては既承認のものでありますので、特に資料を添付しておりません。

製剤につきましては、26 ページの表をご覧ください。こちらに本剤の規格値及び試作ロットの実測値を記載しております。本剤の規格値といたしましては、〇〇、〇〇、〇〇〇〇及び〇〇〇〇が設定され、〇〇〇〇及び〇〇は検討の結果、不要とされております。

29 ページ、こちらは安定性に関する資料がございまして、原薬に関しましては、既承認製剤におきまして審査済みですので、主に製剤に関する資料が添付されております。

34 ページ、主たるデータとなります長期保存試験の結果がございまして、この結果、12 か月の保存期間にわたって安定性が確認され、有効期間を12 か月として申請されております。なお、加速試験におきましても、明確な品質の劣化は見られず、保存条件としては常温とされております。なお、本剤を含むフルオロキノロンは紫外線に対して不安定なものであることが知られておりますが、苛酷試験の結果、製剤に関しては本剤では光に対しても安全性を有していることが明らかとなっております。また、本剤は湿度に対して散剤が固まってしまう等の変化が見られておりますことから、防湿性を備えたアルミ袋包装とされております。

40 ページ、本薬の毒性に関する資料についてまとめられております。本薬は既承認の成分ですので、毒性に関する事項につきましては、本剤の直接の審査項目とはなっておりませんが、申請に際しまして、既存のデータが添付されております。その内容に関しましては、今回の申請に当たり、新たな問題となる事項はなかったものと考えております。

56 ページ、こちらからは安全性に関する資料をまとめております。1.5 か月齢の豚に常用最高量、その2倍及び5倍量を投与し、安全性を検討しております。その結果、各投与群の

血糖値及び血漿アルブミン・グロブリン比に影響が見られましたが、本剤の有用性に影響するものとは考えられず、また、他の試験等も勘案して、特に対応を取る必要はないものと考えられました。

事務局からはフルオロキノロン剤に関しましては、一般的に幼若動物では関節病変を惹起することが知られていますことから、本剤につきましても関節病変を引き起こす可能性について申請者について確認しております。申請者からは、本剤と既承認の注射剤では薬物動態が非常に類似していることから、組織移行性についても同等と考えられ、注射剤の市販後データや承認申請時のデータから本剤についてもその可能性は低いと考える旨の回答を得ております。

59 ページ、効力を裏づける試験について記載しております。表VIII-1-1 にありますように、臨床分離株を用いて抗菌作用を検討しております。その結果が次のページにありますが、おむね類薬と同様の傾向が得られております。

73 ページ、一般薬理作用といたしまして、実験動物の性機能に対する作用を検討しておりますが、実験動物におきましては嘔吐、電解質代謝異常等が見られましたが、いずれも本剤の豚の経口投与とする場合においては問題となる作用とは考えられませんでした。

75 ページ、薬物動態に関する資料が記載されております。本剤及び既承認の注射剤及び原薬を用いた経口懸濁液の3種類を用いた試験を行ってございまして、結果が 77 ページの表 x-1-5 にありますが、本剤を既承認の注射剤と比較した場合、薬物動態パラメーターはほぼ類似した値が得られております。

78 ページ、筋肉内投与によるデータではございますけれども、本薬の組織分布に関するデータがございまして。また、代謝排泄につきましても筋肉内投与の場合のデータではございますが、フルオロキノロン類の類薬に見られますように、多くは未変化体のまま尿中に排泄される傾向が見られております。

83 ページ、臨床試験について記載されております。

胸膜肺炎についてでございます。83 ページの表に記載されておりますとおり、フロルフェニコール製剤を対照薬とし、本剤3用量について胸膜肺炎と診断された肥育豚を含む 116 頭を用いて試験を行いました。結果が 86 ページにまとめております。主要な評価項目であります発咳平均スコアでは、本剤 1.25mg/kg 投与群以外で、また体温平均スコアでは本剤 1.5 mg/kg 投与群及び対照群以外で、投与前と比較して有意な改善が見られました。平均臨床スコア改善率、有効率でも本剤 1.25 mg/kg 投与群以外では、有効とする結果が得られました。

88 ページ、マイコプラズマ性肺炎に対する試験でございます。本試験におきましては、対照群を置かず、本剤2用量と無投薬対照群で一次選択薬としてオキシテトラサイクリンを投与して改善が見られなかった群 80 頭を対象に行われました。結果につきましては 91 ページの表 XI-2-3 にまとめております。本剤の申請最高用量であります 5 mg/kg 投与におきましては、投与後 30 日まで増体重、7 日目及び出荷時の肺病変におきまして、有意な改善が見られております。

92 ページ、大腸菌性下痢症に対しての試験が記載されております。同じくオキシテトラサイクリンを無効症例 12 頭を対象にクロルテトラサイクリンを対象として試験を行っております。結果は 96 ページに記載されておりますが、いずれの投与群でも高い有効率が得られております。

安全性に関しましては、3 試験を通して本剤によると考えられる異常所見は見られなかったとしております。

98 ページ、本剤の残留性でございますが、本申請は現行の残留に関する飼料についてのガイドラインの施行以前に申請されたものであり、最高用量及びその倍量を豚に投与し、残留性につきましては、検出限界以下となる点を探索することによって評価をしております。これらの結果から休薬期間は 7 日として申請をされております。

それでは、最初のページに審議経過票にお戻りください。本剤は平成 16 年 1 月 28 日、平成 19 年 1 月 29 日、平成 19 年 10 月 11 日の 3 回の動物用抗菌性物質製剤調査会における審議におきまして、開発の経緯において御説明いたしました環境中での耐性に関する資料の整備及び使用上の注意における記載整備をすること、及び本剤はフルオロキノロン系の飲水添加剤であることを考慮して、食品安全委員会の食品健康影響評価を待つこととされました。食品安全委員会の答申は平成 22 年に出されまして、本剤の食品を介した人の健康に与える影響は中程度とされました。

このことを受けまして、平成 22 年 11 月 5 日の動物用抗菌性物質製剤調査会において御審議をいただきましたところ、現行の当所において行っておりますフルオロキノロンに対する耐性菌出現防止等に関するリスク管理措置で妥当であるとの判断については、別途議論をすることとされました。

加えて前回審議から年数が経過しており、本剤が二次選択薬として位置づけられているものの、二次選択薬としての有効性が明確にされていないことから、その有効性を明確に示すことが必要とされました。これに対しまして、平成 23 年 8 月 8 日の同調査会におきまして、申請者よりマイコプラズマ肺炎及び大腸菌性下痢症につきましては、当初、臨床試験が二次選択薬として行っていたものであり、当該臨床試験の結果を二次選択薬としての有効性が明確になるようにまとめ直し、二次選択薬としてのデータが得られていなかった胸膜肺炎につきましては、効能を申請から取り下げる旨の申し出がなされ、了承された上で、今回、当部会において御審議をいただくことになったものでございます。

また、この審議経過票の 3 枚目のページでございますが、動物用医薬品等残留問題調査会におきましては、平成 19 年 2 月 6 日に御審議いただきまして、投与量の一定性を確保するために自動給水機を用いること、及び記載整備の上で当部会への上程を差し支えないものとの結果をいただいております。

なお、動物用抗菌性物質製剤調査会においていただきました御意見のうち、リスク管理措置に関する事項につきましては、前回まで当部会でも御説明させていただきましたが、動物用抗菌性物質製剤リスク管理検討委員会を新たに置くことといたしまして、本委員会におき

まして、リスク管理措置を検討いたしまして、必要に応じて措置を講じることとなりました。

最後に、本剤の毒劇薬の指定に関しまして、特に要しないものとして調査会の結論をいただいております。

加えまして、本品目に関しましては、事前に部会の先生から御質問をいただいております。当日配布させていただいております黒の資料No.15 をお手元に御用意ください。本日御欠席の田村委員から、本剤に関する御意見をいただいております。読ませさせていただきます。

ビクタス水溶散 25%に対する意見

(1) 申請社は同じオルビフロキサシンを主剤とし、効能・効果もほぼ同じとする豚用注射剤を販売している。動物用フルオロキノロン (FQ) 剤の公衆衛生への影響が叫ばれる中、豚を対象とする多種類の FQ 製剤が開発されると過剰使用に直結するものであり、耐性菌の出現リスクが増すと思われる。これら製剤の使い分けをどのように考えているのか。また、そのことを使用者に周知徹底する方策をどのように考えているのか。

(2) 申請社は、主剤や効能が異なるものの豚用ジフロキサシン経口剤も販売している。本剤はジフロキサシン製剤に比べ、溶解性と嗜好性が優れていると述べている。この程度の利点で本剤の有用性はあるのか疑問である。

(3) 豚の腸管には人のカンピロバクター腸炎の原因である *Campylobacter coli* が常在している。また、FQ 剤は容易にカンピロバクターを耐性化することも知られている。本剤を投与している豚で *Campylobacter coli* の耐性獲得状況を示し、その結果をもとに公衆衛生への影響を明らかにする必要がある。

これに対しまして、申請者であります DS ファーマアニマルヘルス株式会社からは回答をいただいております。読ませさせていただきます。

(1) ですが、以下の理由で FQ 剤使用総量の増加懸念は少ないと考えます。

①オルビフロキサシンは動物専用の FQ 剤で、一次選択薬無効症例に使用される二次選択薬であります。

②専用の飲水投与器が設備された農場で限定的に使用されます。

③同種同効薬である豚用飲水投与 FQ 剤 (ベテキノン可溶散)、これが先生の御指摘のジフロキサシン製剤ですが、これの承認の整理を行います。

また、使い分けに関しましては、本剤は専用の飲水投与設備のある施設での使用に限定されます。それに対しまして、注射剤はどのような施設でも使用可能でございます。本剤は一次選択薬が無効の際に使用される二次選択薬であります。よって本剤の使用開始時には発症した動物の同居豚への感染症が伝播し、多くの同居豚が発生している場合があります。そのため個別治療では同居豚への疾病の伝播により、感染症の集束まで期間を要し、群治療が必要と管理獣医師が判断した場合に本剤は使用されるものと考えます。

使用者への周知に関しましては、製品印刷物や弊社ホームページの製品情報を通じて、直接的又は間接的に連絡します。

(2) に対しましては、本剤はジフロキサシン製剤に比べ溶解性と嗜好性が優れており、

これは薬剤を適切に投与する上では特に重要なポイントであります。溶解性の悪い薬剤では薬剤調整に時間がかかることや、調整後、時間経過とともに水と薬剤が分離し、適切な薬剤濃度を維持することが難しく、畜産現場では水道水ではなく地下水を用いる施設が多く、pH値などの影響を受けて、更に溶解性が悪くなります。嗜好性についても臨床現場では重要な問題であり、豚群に対し調製薬剤を自由摂取させることから、嗜好性が悪いと薬剤投与がうまく行えないなどの不満も聞かれます。

本剤はジフロキサシン製剤に比べ、溶解性と嗜好性が優れていることから、これらの問題を大きく改善できるものと考えております。また、嗜好性がよくなれば、短時間での薬剤投与が可能となり、より高い血中濃度が得られることから、本剤のような濃度依存型抗菌剤では治療効果も高くなり、薬剤耐性菌の発現リスクも抑えることができると考えています。

本剤が承認されれば、ジフロキサシン製剤（ベテキノン可溶散 25%）については、適切な時期に承認整理を行う予定でございます。

(3)でございますが、本剤を投与している豚での *Campylobacter coli* での耐性菌獲得状況は確認できておりません。近年、FQ 剤耐性カンピロバクターが確認され、家畜衛生、公衆衛生の両面の問題とされています。しかし、FQ 剤の使用歴のない農場で飼養されている動物から FQ 耐性のカンピロバクターが検出されるなど、現在では FQ 剤使用と耐性菌発現の因果関係は不明であることから、今後の動向、さらなる調査、研究が注目されます。

以上でございます。

本日御出席いただいておりますけれども、中込先生からも事前にコメントをいただいております。読ませていただきます。

「調査会回答、別添 3 ヒト由来腸内細菌に対する OBFX の感受性試験において、MIC が 128 μ g/mL の出現頻度が高いと思われまます」。

「OBFX の曇天下における分解性とビクタス水溶散 25%の飲水添加後の安定性試験の結果は矛盾しませんか？」。

「概要書の p98～表 XII-1-1、表 XII-1-2、表 XII-2-1、表 XII-2-2 に、数値の単位なし、 μ g/g の記載が必要」。

これにつきましても、申請者から事前に回答をいただいております。

1 番目でございますが、本試験は大学病院のヒト臨床患者より分離された菌株を用いており、その詳細については確認できておりません。オルビフロキサシンは動物専用のフルオロキノロン剤であります。人医療で使用されているフルオロキノロン剤と薬剤感受性に交差性があります。調査会は平成 19 年 1 月 29 日、審議会回答書別添 3 の薬剤感受性試験に供した菌株において、人医療で使用されているフルオロキノロン剤の薬剤感受性を実施されていないが、同様の傾向のあるものと考えられ、人医療においてはサンプリングされる環境によっては FQ に対する感受性が低下している菌株が分離される頻度が高くなるものと考えられます。こちらのことは岩田先生が、御専門の先生がいらっしゃいますので、また御議論をいただければと思っております。

2番目につきましては、本剤の吸収極大は〇〇〇〇〇〇及び〇〇〇〇〇〇に存在します。本剤はこの2つの波長付近で分解されると考えています。太陽光の紫外線にはUVA、UVB、UVCが存在しますが、地表に到達する紫外線の99%はUVAと言われております。一方、一般的な蛍光灯の分光分布は400~700nm付近になります。本剤を曇天下に放置するとほとんど分解されるのに対し、蛍光灯及びD65ランプでは紫外線強度が強いにもかかわらず分解しておりません。この理由として、本剤が分解される波長〇〇〇〇〇〇が曇天下の太陽光のUVAには含まれているのに対し、蛍光灯にはこの波長が含まれないことに起因していると考えます。

3番目に対しましては、訂正をするとの申し出を受けております。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明について御質問、御意見を伺う前に、中込先生、今の回答でいかがでしょうか。

○中込委員 岩田先生からコメントをいただけるとのことなので、お願いします。

○明石部会長 お願いします。

○岩田委員 調査会回答の別添3のオレンジのタグのところをめくっていただくと、今、中込委員から御指摘のものがあると思います。ヒト由来菌株64株に対するオルビフロキサシンの感受性を見た成績でございます。エンテロコッカス・フェカリス、*E. coli*、ペプトストロプトコッカス、ビフィドバクテリウム、クロストリジウム、バクテロイデス、この辺は嫌気性菌ですけれども、こういったものに対してのMICが測定されておまして、128以上の高いMICを示す菌株が恐らくエンテロコッカスとペプトストロプトコッカスに多く見られて、大腸菌でも1株あったということだと思っております。

もともとこういったキノロン系の薬剤、エンテロコッカスには余り抗菌活性を持っていないと思われまして、大腸菌に関しては1株だけ確かに高い株があって、どういう耐性の株なのかかわからないですが、ヒトから取れる大腸菌でキノロン耐性は結構多くございますので、こういったMICが高い株があっても不思議はないのかと思います。

それ以外は良い感受性を示しているので問題ないと思います。概要書の60ページに表VIII-1-2と豚由来臨床分離菌株に対する各種薬剤の抗菌活性というのがありまして、ここではこの薬剤の対象となるような菌種について、ほかの薬剤との比較が出ています。いずれの薬剤と比較してもオルビフロキサシンが一番低いMIC分布を示す傾向にございます。菌種によってはもともとこの薬剤が効きにくいものでは、MICが高くなるのかもしれませんが、大腸菌等では特に耐性菌が多いというわけではなさそうなので、余り問題はないかと思っております。

○明石部会長 ただいまの御説明は、別添3がヒアリング回答という黄色いタグのちょっと手前にあるかと思っております。ここにはヒトの腸内細菌の菌種に対するMICを測定したという結果が載っています。今の御説明でいかがでしょうか。

○中込委員 はい。

○明石部会長 3番目の御質問に対する修正は適切に行うということですので、これで中込先生の御質問に対しては答えが出たということですのでよろしいでしょうか。

田村委員に対する答えは、御本人に確認してありますか。

○事務局 申し訳ございません。今日まで田村先生と御連絡が付きませんで、確認はできておりません。

○明石部会長 わかりました。

それでは、ただいまの事務局の御説明について、御質問、御意見をお願いいたします。

○赤堀委員 問題は畜産領域でこれからたくさんの量が使われ出してくることを踏まえたときに、田村先生の質問にもありますように、ただ単に溶解性と嗜好性ということだけで使っていくことは、公衆衛生上、将来問題にならないだろうかという質問ですが、岩田先生にお伺いした方がよろしいのかもしれませんが、いかがでしょうか。

○岩田委員 特にこの薬剤がキノロン系の薬剤で、しかも飲水に混ぜて群投与されるということで、使い方がある程度きちんとした形で制限しないと、たくさん使われると今おっしゃられたような耐性菌の問題は非常に大きな問題になるだろうと思います。そういったこともありまして、これはかなり前に申請されているわけで、審査に随分時間がかかっているわけですが、その間でその問題についてずっと審議が続けられてきました。

先ほど事務局からも御説明がございましたとおり、二次選択薬という位置づけで、ほかの薬剤が効かないケースに獣医師の管理の下で投与するというところで、使い方に関しての制限は加わるだろうと思います。また、実際にこの薬剤の位置づけに関しましては、多分この後開かれるであろうリスク管理の委員会の方で、運用の方法等について検討はされる予定になっています。

調査会では耐性の問題は勿論十分に審議はしたんですけれども、ある程度適用の制限を付けるという形で、その位置づけについてはリスク管理の委員会の方で検討していただくということにいたしまして、有効性と安全性に関しては、これらの資料からは問題ないだろうということで審議を終了したということでございます。

○明石部会長 いかがでしょうか。

○赤堀委員 ありがとうございます。

実際に使われるときには、獣医師の管理の下で使用していくということを何らかの形で徹底していくと。これまでの部会での議論でも、実際に抗菌性物質の使われ方がかなり厳しくなかったと。例えば畜産農家が独自に使っているということもありまして、そういう指摘が幾つかあったと思います。そういうところを踏まえますと、この薬剤については獣医師の管理の下に使っていくんだということを徹底するというをお考えなのでしょうか。それとも従来の使い方をするというのでしょうか。

それと併せまして、事務局の説明の中で、適当な時期に承認整理を行う予定であるという御発言があったのですが、この中身がよくわからなかったんです。

○事務局 こちらに関しましては、実は直接ではございませんけれども、DS ファーマの方がこ

れの類薬で飲水添加剤ジフロキサシンの承認を保有しているのですが、こちらに関しましては本剤が承認された暁には、既承認の製剤のジフロキサシンの方は承認を整理するといったようなことをございます。

○明石部会長 ただいまの話に出ていました抗菌薬のリスク検討委員会の審議内容について、リスク管理の指針をつくられるのだというのは所長の話の中にも出てきましたが、その中でこの個別の件についてはどのようなお話になるのでしょうか。

○事務局 現在どのようにリスク管理を行っていくかということを検討委員会の中で検討していただいております。基本的なルールをつくりまして、指針という経緯でまとめたいと今の段階では思っているんですけども、それをリスク評価ができた製剤等について適用していくという形で行っていくと思っております。

具体的には、既にもうフルオロキノロンの製剤はリスク評価が終わっておりますので、こういった製剤について今回承認されるものも含めまして、既に承認されているものも含めて適用していくという形で行っていく。実際に具体的な内容はどういうことになるかといえますと、現在まだ検討中ですが、承認の可否から使用方法の制限まで含めまして、こういった対策が可能かということは今、現場の使い方も含めて検討して、適用方法を考えていくということになります。

○明石部会長 今回審議をして承認ということになりますと、その承認内容についてももう一度そのリスク検討委員会で見直されることになるのでしょうか。

○事務局 リスク検討委員会の結果次第ではございますけれども、その結果を反映させるということとしております。

○明石部会長 では、何のためにこの部会で審議するのかという話にもなりかねないのですが、この部会はこの部会として、この製剤についてきちんと評価をするということで、それに対して実際にもう一度リスク評価委員会使用方法等も含めて再検討をするということですが、赤堀先生、よろしいでしょうか。

○赤堀委員 はい。

○明石部会長 ほかの先生方から御意見はございますか。

○中西委員 中込委員の御指摘の2番目の安定性の件ですが、曇天下と蛍光灯下とありますけれども、この使用上の注意を見ますと、自動給水機で与えるとなっております。私は自動給水機の構造や材質はよくわからないので、それによって紫外線の分解度が変わってくると思いますが、もしこれが紫外線を通すものであれば感受性がかなり高いので、使用上の注意に何らかの配慮が必要かと思えます。材質とか構造がどのようになっているか。もし紫外線が当たるような日なたに置くと、感受性がかなり高くて、短時間に分解してしまうと思います。

○事務局 申請者が用いまして、臨床現場でも想定を考慮しておりますような薬投入機の図は私の手元にありますが、これを見ます限り、大規模な農家ですと飲み水がラインによって供給をされてカップの方に出てくると。カップはプラスチックや金属といったものでできているのかなと思えますが、その途中にある一定の濃度で薬剤をタンクから吸い上げて混合する

というような形を考えておるようでございます。ですので、この混合機自体は金属なりそういうもので、恐らく光を通すものではないだろうとは考えております。

また、一般的なラインにつきましても、金属製の管や普通の水道管のようなものでつくられていると思いますので、その面では光に関する懸念は恐らくないのではないかと考えております。

○明石部会長 よろしいですか。

ほかに御質問、御意見はございますでしょうか。

○鬼武委員 日本生活協同組合連合会の鬼武です。今回から参加します。どうぞよろしく願いたいします。

先ほどの質問と関連する質問です。調査会の回答2という企業から出ている4ページに、薬剤耐性菌に関するリスク管理ということで、企業サイドとしてニューキノロン剤の使用総量を増加させないということから、承認の一部取消しや取下げとかを含めてやるということがここには記載されております。

今、現状で農林水産省の方でニューキノロン剤の使用総量を増加させないとか慎重に使用するという考え方はあるのでしょうか。むしろこれから薬剤耐性菌の指針の中でそういうことを整理していくという理解でいいでしょうか。

○事務局 先ほどから検討会のお話をしておりますけれども、この検討会の一つの大きな目的として、こういったフルオロキノロンと薬剤耐性菌の問題になるものについては耐性菌を減らすということが一番重要なことになるんですが、その手段として当面取り得るものとして一番重要なものは、使用量を増加させないということを考えております。それを中心に使用方法なりを検討しているという段階でございます。

○鬼武委員 わかりました。特にアメリカとか海外でもニューキノロン剤の規制は厳しくやっていますので、是非その点は早めに考慮していただけるようによろしくお願いいたします。

○明石部会長 ほかに御意見はございませんでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思います。ビクタス水溶散 25%について、御承認をいただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 特に御意見ないので、御承認をいただきました。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、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、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで6年間といたします。又、本剤につきましても、毒薬、劇薬には特に指定はしないものとさせていただきます。

(2) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

<動物用残留問題調査会関係>

① オルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤

○明石部会長 それでは、本製剤の承認に関しまして、議事次第（４）動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正についての①オルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤の審議を先にしたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○事務局 今、御審議いただきましたビクタス水溶散 25%の製造販売承認に伴う動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部の改正について御説明します。事前に配布させていただきました赤でNo.6 と書かれた 1 枚紙を御用意ください。

ビクタス水溶散 25%は、オルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤です。この項目を現行の使用規制省令のオメプラゾールを有効成分とする強制経口投与剤と、オルビフロキサシンを有効成分とする注射剤との間に設けるものです。

使用対象動物は豚で、用法及び用量は 1 日量として体重 1 kg 当たり 5 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与することとし、使用禁止期間は先ほど御審議いただきました休薬期間に基づいて、食用に供するためにと殺する前 7 日間とするものです。

それでは、御審議のほどよろしくお願いします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明について、御質問、御意見はございますでしょうか。

特にないようですので、御承認いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、原案どおり薬事分科会の方に報告させていただきます。

（３）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（つづき）

<動物用一般医薬品調査会関係>

② オンシオール錠 5 mg、同 10mg、同 20mg、同 40mg 及び猫用オンシオール錠 6 mg（ノバルティスアニマルヘルス株式会社）

○明石部会長 続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の②オンシオール錠 5 mg、同 10mg、同 20mg、同 40mg 及び猫用オンシオール錠 6 mg についての同調査会座長の野上委員から御説明をお願いいたします。

○野上委員 オンシオール錠 5 mg、同 10mg、同 20mg、同 40mg 及び猫用オンシオール錠 6 mg は、ノバルティスアニマルヘルス株式会社から製造販売承認申請されたロベナコキシブを有効成分とし、犬の慢性骨関節疾患に伴う疼痛及び炎症の緩和、又は猫の運動器疾患に伴う急性の疼痛及び炎症の緩和を効能又は効果とする経口投与剤でございます。

本申請製剤は平成 23 年 8 月 2 日に開催された動物用一般医薬品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、再審査期間は新投与経路動物用医薬品ということで 6 年となります。

詳細につきましては、事務局から説明がございます。

○事務局 それでは、事前に送付させていただいております赤のNo.2を御用意ください。最初のタグの審議経過票をお開きください。

本申請製剤の販売名はオンシオール錠 5mg、同 10mg、同 20mg、同 40mg 及び猫用オンシオール錠 6mg。申請者はノバルティスアニマルヘルス株式会社でございます。有効成分はロベナコキシブを 1 錠に各表示量を含有し、犬に対しては慢性骨関節疾患に伴う疼痛及び炎症の緩和、猫に対しては運動器疾患に伴う急性の疼痛及び炎症の緩和を効能・効果とする、いわゆるコキシブ系抗炎症剤でございます。

それでは、概要書に沿って御説明させていただきます。黄色のタグの概要書と書かれた資料をお開きください。

1-1 ページ、現在、ヒトあるいは動物の臨床におきまして、鎮痛、抗炎症を目的としてさまざまな薬剤が使用されておりますが、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）がございます。有名なものではアスピリンのほか、イブプロフェンなどのアリアル酢酸系、メロキシカムなどのオキシカム系、インドメタシンなどのインドール酢酸系など多数の成分が使用されております。

これらはいずれも生体内で炎症や発痛の機構に関与するシクロオキシナーゼ（COX）を阻害することによって作用を発揮いたしますが、一般的に NSAIDs に認められる消化管障害などは COX のアイソマーである COX-1 阻害によるとされておりますが、本剤の有効成分であるロベナコキシブは COX-1 への作用を抑え、COX-2 に選択的に作用することにより副作用を避けるとされる、いわゆるコキシブ系と称される分類に属するものでございます。なお、本薬を主成分とする注射剤でありますオンシオール 2% 注射液につきましては、当部会でも御審議をいただき、平成 23 年 4 月 27 日付けで承認されております。

1-5 ページ、本剤の海外での使用状況が記載されております。本剤は EU 諸国及びスイスにて上市による使用実績がございます。

1-16 ページ、国内で市販されております同種同効品についてまとめております。一番右側のプレビコックスにつきましては、本剤と同じコキシブ系に分類されるものでございます。

2-1 ページ、こちらからは本薬の物理的、化学的性質について記載しております。本内容はオンシオール注射液の御審議をいただいたときのものと同一でございまして、説明につきましては省略をさせていただきます。

2-30 ページ、こちらには犬用の製剤の規格及び検査方法が記載されております。規格値といたしましては、含量、性状、試験方法としまして、31 ページの確認試験、32 ページの純度試験としまして類縁物質含量の測定、34 ページの水分含量、35 ページの溶出試験、37 ページの製剤均一性試験としまして含量均一性試験、40 ページに定量法が記載されております。なお、猫用製剤につきましても同様な検査方法が設定されております。

3-1 ページ、本剤の製造方法が記載されております。こちらにつきまして、詳細な説明は省略させていただきますが、本剤は添加剤として用いております人工肉エキスに放射線滅菌を

用いております、その成分等に与える影響等につきましては、3-7 ページに記載されております、成分等に与える影響及び放射化等の問題はないことが確認されております。

5-1 ページ、こちらからは原薬の安定性試験が記載されております。原薬に関しましては、同様に説明は省略させていただきます。

5-8 ページ、犬用の製剤についてですが、長期保存試験につきましては現在も継続中ですが、現時点で 30 か月までの成績が提出され、特に問題となる変化は観察されませんでした。このことから本剤の有効期間として 30 か月が申請されております。また、加速試験につきましては、6 か月の時点で類縁物質の規格を超える含量が見られております。このことから申請者は中間的な試験を行い、その条件におきまして、規格を超える項目はございませんでした。このことから、事務局といたしましては、加速試験で見られた影響は、通常の保存条件下において問題になるものではないと判断いたしました。

5-24 ページ、こちらは猫用製剤の安定性試験をまとめております。本剤の安定性試験による経時変化は犬用製剤とほぼ同様の傾向が見られましたが、いずれの試験におきましても試験期間にわたって、規格値を満たしてございました。長期保存試験の成績は 36 か月が提出されておまして、有効期間は空欄として申請されております。

6-1 ページからは、本薬の毒性試験に関する資料が添付されております。こちらにつきましても注射剤と同様のものがございますので、説明は省略させていただきます。

9-1 ページ、こちらからは安全性に関する試験成績をまとめております。犬に対しまして、臨床用量からその 5 倍までを 26 週にわたって毎日投与し、その安全性を確認しております。次のページに結果が記載されておりますが、見られた変化は主に血液生化学的検査値であり、その変化も特に本剤の安全性に重大な影響があるものとは考えられませんでした。また、高用量では体重変化などが見られておりますが、通常の用法・用量に従って投与する上で問題になる所見とは見られませんでした。

9-7 ページからは、猫に対して 6 週間、臨床用量から 5 倍量までを投与した試験結果が示されております。主に見られました変化は、ほぼ犬と同様に血液生化学的検査値の変動でしたが、その他、尿比重値についても変動が見られております。いずれも本剤の適用に際しまして、問題となる知見とは考えられませんでした。

10-1 ページからは、効力薬理試験について記載されております。この中で疾患モデル動物を用いた用量設定に関する試験について御説明いたします。10-8 ページをご覧ください。

犬についてですが、尿酸血症を用いたモデル動物により試験におきまして、10-10 ページにございます。2.0mg/kg 以上の用量においては、用量の増加による効果の上昇は見られず、至適用量は 2.0mg/kg と判断されました。

10-15 ページ、猫に対する資料がございます。猫に対しては今回申請された経口製剤ではなく、注射剤を用いた試験結果がまとめられておまして、至適用量は 1 ないし 2 mg/kg とされました。

11 ページからは、一般薬理試験でございます。こちらは既承認の注射剤と同様でございます。

すので、説明は省略させていただきます。

12-1 ページからは、薬物動態に関する試験がまとめられております。犬に対してでございますが、放射ラベルを施した本剤有効成分を静注あるいは経口投与し、その挙動を追跡しております。その結果ですが、12-4 ページの表 XII-3 をご覧ください。本剤の T_{max} はほぼ 1 時間、半減期はおよそ 1 ～ 2 時間程度という結果が得られており、生物学的利用は 0.4～0.5 という結果が得られました。また、次のページの図 XII-4 を見ますと、本薬の排泄は糞中に 3 分の 2、尿中に 3 分 1 が排泄されるということがわかりました。

猫に対する結果は XII-11 ページにあります。犬の場合とほぼ同様の結果が得られております。

このように本薬は血中からは比較的速やかに消失いたしますが、一方その効果につきましては 10-10 ページ、痛覚に対する効果といたしましては、図 XII-2 の横軸を見ていただけるとわかると思いますが、投与後 6 時間を経過いたしましても、一定の値を維持していることがわかります。

12-28 ページ、こちらでは標的局所における薬物濃度を調べております。鎮痛を目的とする標的局所におきましては、その薬物濃度の推移は血中濃度と比較して遅い挙動を示すことが明らかとなっております。このことが血中濃度によらず、比較的長期に効果を発揮する理由であると考えられております。

事務局といたしましては、本剤の代謝物についての情報が少ないことにつきまして、申請者に問うております。申請者からの回答といたしましては、本剤の代謝物といたしまして、資料中に出てきますが、NAP542-01 と称する代謝物が同定されておきまして、主要代謝物とは考えられるものの、その他の代謝物につきましては微量かつ多数の代謝物があることが確認できたものの、それゆえに同定には至らなかったとの回答を得ており、事務局といたしましても、やむを得ないものと判断しております。

14-1 ページ、本剤の臨床試験に関してですが、犬に関しましては国内 17 機関 40 症例、猫に対しては同 16 機関 68 症例を対象に行われました。

犬に対する試験でございます。既承認製剤でありますカルプロフェン含有製剤を対照薬剤とし、骨関節疾患と診断された犬を対象に 4 週間を最大投与股間として投与し、並行群間盲検試験として行われました。

評価は試験薬投与後 14 日及び 28 日後に獣医師によって姿勢、跛行、疼痛の状態などを観察し、14-4 ページの表に従いまして、スコア化いたしました。また、動物所有者による評価につきましても、14-5 ページの表に従ってスコア化して評価いたしました。

解析は 14-6 ページにありますとおり、臨床評価スコアの対象薬に対する試験薬の効力比を算出いたしまして、その 90%信頼区間を用いまして、非劣性マージンを 25%とした非劣性試験等をいたしました。試験結果につきましては 14-8 ページからまとめております。被験症例の背景因子につきましては、特に群間で解析の支障となる差は見られておりませんでした。

試験結果につきまして、非劣性分析に先立ちまして、ノンパラメトリック検定を行った結

果、量群とも投与前と比較して有意なスコアの低下が見られております。また、群間でのスコアに有意な差は見られておりません。

所要評価項目であります獣医師による臨床評価の非劣性解析につきましては、14-10 ページに記載されております。効力比としては1を超えていたものの、90%信頼区間の下限は0.75を超えることはできませんでした。この原因といたしまして、申請者は症例数が不足したために信頼区間が広がってしまったためと考察しております。

また、飼い主による評価につきましても、14-11 ページに記載されておりますとおり、ノンパラメトリック検定の結果は獣医師による評価と同様の傾向を示しており、非劣性解析につきましては14-12 ページに記載されておりますとおり、一部の評価項目につきましては非劣性が確認されております。しかし、総合評価につきましては、やはり証明することはできませんでした。

安全性評価につきましては、14-13 ページにございます。主な有害事象は嘔吐、下痢でしたが、その程度の発現頻度から臨床適用において問題になるものとは考えられず、本剤の有用性を否定するものとは考えられませんでした。また、臨床検査値等につきましても、同様に特に問題になる所見は見られませんでした。

14-17 ページ、ただいま申し上げましたように、本国内試験におきましては、事前に定義した主要評価項目により非劣性の証明はできませんでした。申請者はその原因として、症例不足によって信頼区間が広がったことを挙げております。そのことから事前に同様のプロトコルによって海外で行われた試験の結果と併合解析をすることにより、再度解析を行っております。

その結果を14-21 ページから記載しております。海外症例は188 症例となり、臨床評価効力比の90%信頼区間下限値は0.816 と非劣性が証明されております。これを国内症例と併合解析をした結果は14-25 ページにございますが、表 XV-26 の総合評価と書いている欄をご覧くださいいただければわかりますが、同じく信頼区間の下限値は0.782 と、本剤の対象薬に対する非劣性を証明するものでありました。

事務局といたしましては、国内臨床試験におきまして、事前に定義された非劣性条件をクリアすることはできず、後ろ向きの解析におきまして、海外症例との併合によって有効性を主張することについて、国内・海外症例の背景因子の類似性、国内・海外双方の結果の類似性等を慎重に検討いたしました。

その結果、両試験につきまして多少の差異は見られるものの、併合解析が不可能と判断されるまでの差とは考えられず、あくまで後ろ向きの併合解析としてではありますが、相応の評価は可能と判断いたしました。

その上で国内症例のみで投与前後におきましては、ノンパラメトリック検定において有効性が示唆されていること。海外試験におきましては、単独で非劣性が認められていること等を考慮しました結果、本剤の有効性について一定の評価は可能であろうと考えました。

事務局としましては、このほかに非劣性マージンにつきましては、通常考えられるものよ

りも大きいのではないかと考え、申請者に非劣性マージンの設定根拠について説明を求めました。非劣性マージンは臨床データ等に基づきまして、その疾患に対して許容されるべきマージンを検討した上で設定をするのが本来の設定方法でございます。

獣医学領域におきましては、その根拠となる臨床データに乏しく、申請者は一般的な統計学における通年、本疾患の特徴及びヒトも含めた非劣性試験の現状などを勘案して決定されたと説明がなされ、事務局といたしましては、申請者の説明を了承いたしました。

次に猫の臨床試験につきまして、14-31 ページから記載しております。既承認製剤でありますケトプロフェン外用製剤を対象製剤とし、運動器疾患による急性疼痛、炎症と診断された猫を対象に5日間投与し、並行群間盲検試験として行われました。評価は試験薬投与後2日及び4日後に獣医師によって、姿勢、跛行、疼痛の状態などを観察し、14-34 ページの表に基づきまして、評価いたしました。

解析は14-36 ページにありますとおり、主要評価項目は犬の場合と同様に評価者による評価スコアについて、対照薬に対する非劣性としました。試験結果につきましては、14-37 ページからまとめております。被験症例の背景因子につきましては、特に群間での解析の支障となる差は見られておりませんでした。試験結果につきましては、犬と同様にノンパラメトリック検定を行った結果、両群とも投与前と比較して、有意な差が見られております。また、群間でのスコアに有意な差は見られておりません。

主要評価項目であります獣医師による臨床評価の非劣性解析につきましては、14-40 ページに記載されております。主要評価項目の総合評価では推定値 1.121、信頼区間下限値は 0.853 と事前に宣言いたしました非劣性基準をクリアーしております。また、飼い主による比較につきましても、14-40 ページに記載されておりますが、ノンパラメトリック検定の結果、投与前と比較して有意にスコアの低下が見られており、対象薬と本剤の有効性については問題になる差は見られておりませんでした。

非劣性の解析につきましても事前に定義された条件をクリアーしております。安全性につきましては、犬の場合と同様に嘔吐が見られた以外は特に見られず、本剤の臨床適用において特に問題となる徴候は見られませんでした。

なお、事務局の審査におきましては、特に犬に対しては、本剤はその目的から長期にわたる投与が想定されることから、申請者には長期投与の際の安全性確保策について対応を求めて、申請者からは投与が長期にわたる場合には定期的な診察と安全性の確認を行うこと。連続最大投与日数について記載する旨の回答があり、事務局といたしましては、これを了承いたしました。本剤の効能又は効果につきましては、臨床で確認された効能を基に最高を求め、現在のものとしております。

それでは、最初の審議経過票にお戻りください。このような資料及び事務局により事前審査の上、動物用一般医薬品調査会において御審議をいただきました。審議結果票には記載されておませんが、平成 23 年 4 月 27 日の同調査会におきまして御審議をいただきまして、その場合は海外臨床試験における有害事象については、概要にまとめること。本剤における

粘膜障害については資料等があれば、それを用いて説明をすること。

2番目としまして、概要 10-19 ページにおいて、血清トロンボキサン B2 活性及び血清プロスタグランジン E2 活性について、投与直前値の 100%とした試験用量における阻害率で示されている。このような阻害率では検出可能なレベルで変化をとらえているかどうか判断できないと考えるので、実際の濃度と吸光度を示すこと。

3番目としまして、本剤の妊娠動物に対する影響について、胎児への影響や乳汁中への移行も含めて資料等があれば、それを用いて説明し、必要に応じて使用上の注意を再検討すること。

4番目としまして、概要 2-5 ページからの核磁気共鳴スペクトルにおける NMR の結果の中で、チャートを含め、基準物質及び多重度について明らかにし、修正すること。

以上、4点の御指摘をいただきまして、継続審議となっております。

これに対しまして、申請者からは添付しております、調査会指摘事項回答書が提出され、審議経過票にありますように、同年 8 月 2 日の同調査会において当部会への上程を可とする御判断をいただき、このたび当部会において御審議をいただくものでございます。なお、本剤の毒劇薬に関する指定の要否でございますが、注射剤が既に劇薬の指定を受けており、類薬も劇薬となっておりますことから、本剤につきましても劇薬の指定が相当との御判断をいただいております。

この審議に先立ちまして、中込委員から何点か御指摘をいただいております。主なところは誤記等の御指摘だと思います。こちらにつきましては申請者に連絡の上、すべて記載を見直させていただきたいと思っております。

以上でございます。御審議の方をよろしくお願いいたします。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

それでは、中込委員の御指摘につきましては修正を適切にするということで、ほかに御質問、御意見はございますでしょうか。

○鬼武委員 概要書の 3-7 の肉エキスのガンマ線照射滅菌の表の見方を教えていただきたいです。3-8 に対照群の細菌数が 40cfu と 690 の細菌数が出て、カビ、酵母は 10 個出ているということでもいいのでしょうか。その場合に 3-10 で保存期間をしていて、3～36 か月のところは全部 ND となっていて、滅菌する意味がこれからはよくわかりません。ゼロになっていますが、これは表が間違っているんですか。表の見方が違いますか。

○明石部会長 事務局、いかがですか。

○事務局 3-10 ページの細菌数のところが測定開始時で数字が出ていて、それ以降は ND になってしまうということですね。これに関しては原因についてはわかりませんが、菌の種類によってはこういった原薬の中での存在状態が必ずしも好適ではないということで、次第に死んでいくということで、経時的に消失していったものだとは思われます。

○鬼武委員 私は素人なものですから、滅菌とか殺菌といったら菌を殺すという目的で使われると思ったものですから、当然その意味がこれで果たして。

- 事務局 この3-10の資料は、対照コントロールで滅菌をしていないもののデータです。一番上の行が0kGyと照射量が書いておりますので、これは照射をしなかった場合にはこうですよというお話です。
- 鬼武委員 それが保存期間中に菌数がなくなるわけですね。そもそも滅菌する意味があるんですか。
- 事務局 この場合は死んでいったので滅菌しなくてもよかったかもしれませんが、こういう成分でございませと栄養成分も入ってございませるので、念のために原料として滅菌したものを供給しなければならないという形になりますので、原料として供給する段階で滅菌して、菌のないもので製剤をつくるという形になります。
- 鬼武委員 初期値がゼロの方がいいということですか。
- 事務局 そういうことです。
- 明石部会長 少なくとも3-10については対照ですので、最初に菌が出てきても、その後消えていったということで、少なくとも照射した製剤については照射時点で菌は検出されないという成績だと思いますが、よろしいですか。
- 鬼武委員 わかりました。普通は菌が多いので最初に全部滅菌してゼロにしてしまうということで理解はできたんですけども。
- 明石部会長 内服薬ですので菌が少ない方がいいと。この場合は照射をして菌量をゼロにしているということだと思いますけれども、よろしいですか。
- 鬼武委員 わかりました。
- 明石部会長 ほかにはございますでしょうか。
- 赤堀委員 調査会指摘事項回答書の青いタグの2ページ、本剤の妊娠動物に対する影響について云々の指摘事項に対して、修正前と修正後とありますが、この修正前はデータがないので投与しないことということから、リスクとベネフィットを考えて使いなさいと変わってきた、この調査会でのいきさつを説明していただけますでしょうか。
- 明石部会長 事務局、お願いします。
- 事務局 こちらに関してですけれども、実際に本剤の妊娠動物に対する影響等につきましては、確かに移行するというデータは回答の方でも示されているわけでございます。しかしながら、実際に妊娠動物を使ってこれらが確認されたわけではない。これに対しまして、どのような注意事項を記載するかというのはいろいろな考え方があるのかと思いますけれども、實際上、本剤はCOX-2に選択的な特徴のある製剤ということで、特に犬の場合ですと長期にわたって、あるいは生涯にわたって投与しなければいけない。そういうことも考えられることを勘案いたしますと、どちらにしろ獣医師の判断で、投与しないことと書いてあっても、投与せざるを得ないという状況が生じてくるのではないかと考えられたわけでございます。
- その場合に、いたずらに投与しないこととしましてしまいますと、それは適応外使用となって、副作用報告やそういったことでも適応外使用として扱われてしまうわけでございます。それよりは、この場合に関しては使用上の有益性と危険性の判断の下で、獣医師が使える道とい

いますか、そういった場合にのみ投与するというので、使用実績やいたずらに適応外としないというようなことを考慮して、こういった結論に至ったものでございます。

○明石部会長 野上委員、今の説明でよろしいですか。

○野上委員 はい。

○明石部会長 いかがでしょうか。

○赤堀委員 この種の薬剤は概要書にもありますように、ヒトよりも動物の方で毒性が強く出てくる。動物の中でも犬よりも猫で毒性が強く出てくるということをよく知られているわけです。そうしますとデータがないわけですので、犬と猫で同じような書き方をされているわけです。データがあれば根拠がありますので、こういうことが言えるということと言えますけれども、データがないにもかかわらず、しかも猫と犬では毒性の発現の仕方が違うにもかかわらず同じように書かれているんですが、この辺の議論がどのようにされたのか。私は投与しないことの方が猫の場合がいいのかなと思ったりもしたんです。先ほどの説明で理解しづらいところがありますので、少し突っ込んで御説明をいただけるとありがたいです。

○明石部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 申請書写しの黄色のタグがございます。猫に関する申請書ですけれども、先生のおっしゃるとおり、猫に関してもそういったような記載をしておるところでございます。

○明石部会長 今の事務局の御説明では、犬に対してそういう場合があって、妊娠していても、なおかつその危険性を考慮しても投与しなければいけないときがあるというのはわかったけれども、猫について危険性が犬よりも高いのにそういう必要があるのかというお話だったと思いますが、それについてはいかがですか。

○事務局 先生、教えていただければと思いますけれども、猫に対して危険性の方が高いというのは、一般的なお話ということでしょうか。

○赤堀委員 概要書の 1-3 の 2 番の特徴及び有用性でそのことが触れられております。(1)で本剤の特徴及び有用性で、犬はヒトに比べて副作用を発現しやすい。猫は犬よりも更に発現しやすいと書かれておりますので、同じ取扱いでいいのかと思ったんです。

○事務局 先生の御指摘の 1-3 ページの記述でございますけれども、こちらは実は一般的な NSAIDs に対する記載でございます。そういった面では NSAIDs の副作用は COX-1 の阻害によると言われているところがございます。その一般的なものを使うと犬は副作用が出やすい、更に猫の方が出やすいと記載されておりますが、本剤につきましては冒頭にも御説明をさせていただきましてけれども、COX-2 に選択性があり、それによって副作用を軽減しているところが大きな特徴でございます。

そういったことから、犬及び猫に関しても、全体的に副作用を抑える。それを目的として開発されているものでございます。この記載は本剤に関してのことではないと考えておまして、その意味が犬及び猫に対するリスクの程度は、安全性試験の結果といったものから考えましても、それほど変わらないのではないかと事務局の方では考えております。

既存の製剤と毒性のプロファイルが異なるものであれば、認証において、猫に対しても使用

を考慮する場面はたくさんあるものでございますので、そういったことから、このような記載が妥当かと考えております。

○赤堀委員 毒性の強さは同じであるというのは、どこに出ていますか。

○事務局 こちらは安全性試験ですので、概要書の9-1ページから安全性試験がございます。犬と猫ではそもそもの投与期間が異なりますので、安全性試験の期間についても異なります。9-1ページから犬の安全性試験、9-7ページから猫に対する安全性試験がございます。

その後続きます結果を先ほど御説明させていただきましたけれども、ほぼ毒性のプロファイルとしては同じようなものであった。犬の方では臨床所見として流涎、軟便等が見られておりますけれども、猫に対しては嘔吐程度ということで、臨床適用におきましても問題となるような毒性徴候は、犬猫双方ともにほとんど見られていないと考えております。

○赤堀委員 事務局の説明の中で、犬は長期にわたって使われることがあると。そのための使用上の注意に反映されている。猫は6日間で限度として使わないということで、猫は余り長く使ってはいけないということで書かれているわけです。私はこれは猫と犬に対する毒性の差から、こういうような使用上の注意が書かれていると理解していたんですけども、毒性が全く同じなのに、この辺のところはどう理解すればいいかということで、また疑問が出てきました。

○事務局 今回、開発の対象となりました疾患は、犬の方が長期の骨疾患で、猫の方は短期の急性の疾患ということで開発をしておりますので、恐らくその差になってくるのかなとは思っています。

○赤堀委員 猫と犬の使用上の違いは毒性の差ではなくて、使われ方によって、こういうような書き方がされていると理解するというところでよろしいでしょうか。

○事務局 はい。

○赤堀委員 もう1点細かいことで恐縮ですが、審議経過票の次のページが使用上の注意になっております。その使用上の注意の次のページに(1)適用上の注意があります。下から2行目の「兆候」は「徴候」ではないかと思えます。誤字でないかと思えますので、よろしくお願ひしたいと思えます。

○事務局 誤字かと思えますので、訂正させていただきます。

○明石部会長 ほかにございますでしょうか。御意見、御質問はよろしいでしょうか。

それでは、議決に入りたいと思えます。先ほどお話が出ましたように、岩田委員には若干席を引いていただければと思えます。

それでは、オンシオール錠につきまして、承認ということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、承認をいただきました。ただ、中込委員、赤堀委員から語句の修正について指摘がございましたので、その修正をするということを条件にして、承認ということにしたいと思えます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本件につきましては、いただきました点につきまして記載整備を条件といたしまして承認を可とし、薬事分科会に報告を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年間とし、原体及び製剤は劇薬に指定することとさせていただきます。

③ 小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠及び猫用ミルベマックス
フレーバー錠（ノバルティスアニマルヘルス株式会社）

○明石部会長 かなり時間が過ぎているのですが、本日はお忙しくて審議事項が終わったら御退席を予定されている委員の先生がいらっしゃいますので、申し訳ございませんが、審議事項を先に済ましてしまうということで、もう1件御審議をお願いしたいと思います。

それでは、小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠及び猫用ミルベマックスフレーバー錠について、座長の野上委員から御説明をお願いします。

○野上委員 小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠及び猫用ミルベマックスフレーバー錠は、ノバルティスアニマルヘルス株式会社から製造販売承認申請されたミルベマイシンオキシム及びプラジクアンテルを有効成分とし、猫の猫回虫、猫鉤虫、瓜実条虫の駆除を効能又は効果とする経口投与剤でございます。

本申請製剤は平成23年8月2日に開催された動物用一般医薬品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、再審査期間は新動物用配合剤ということで6年となります。

詳細につきましては、事務局から御説明いたします。

○事務局 それでは、事前にお送りいたしました赤のNo.3をお手元に御用意ください。最初に審議経過票をお開きください。

本剤の品目名は小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠及び猫用ミルベマックスフレーバー錠、申請者はノバルティスアニマルヘルス株式会社でございます。

成分及び分量は、ミルベマイシンオキシム及びプラジクアンテルを表の分量を配合する経口錠剤でございます。用法・用量は体重1kg当たりミルベマイシンオキシムとして2mg、プラジクアンテルとして5mgの単回投与となっております。

効能又は効果は、猫回虫、猫鉤虫及び瓜実条虫の駆除となっております。

それでは、概要書と記された黄色のタグをお開きください。

1-1 ページの起源又は開発の経緯をご覧ください。本剤の申請時の効能又は効果は、猫回虫、猫鉤虫、猫条虫、瓜実条虫及び多包条虫の駆除でございます。猫回虫、猫鉤虫、猫条虫、瓜実条虫につきましては、近年、猫の飼育形態が変化してきているものの、依然として一定の発生率があるものと考えられます。また、多包条虫に関しましては、北海道などの地域におきまして、依然として公衆衛生上、問題となっているところでございます。

1-2 及び 1-3 ページ、本剤はこれらの寄生虫症に対して、回虫、鉤虫に有効性を持つミル

ベマイシンオキシム、猫条虫、瓜実条虫及び多包条虫に効能・効果が期待されるプラジクアンテルを合剤として、幅広い駆虫効果を意図した製剤でございます。

1-7 ページ、本剤の外国における使用状況でございます。既に諸外国では9年以上前から順次、承認が取得されており、使用されてきております。なお、本剤は人工肉エキスにより嗜好性を高めた製剤でございますが、当初開発された製剤は人工肉エキスを含有しない単なるフィルムコート錠でございます。先行して上市した途上国におきましても順次切り替えが進んでおりますが、本申請の資料につきましては、このフィルムコート錠の資料を用いているものがございます。事務局としましては、本申請製剤とフィルムコート錠の類似性を申請者に確認し、全く同じ製剤ではないものの、本剤の評価に用いることは可能であると判断しました。

1-10 ページに国内で承認されている同種同効品について記載しております。プラジクアンテルを含有し、猫に効能を持つ製剤として、現在は2製剤が承認されております。なお、ミルベマイシンオキシムを含有し、猫に効能を持つ製剤は、現在は承認されておられません。

2-1 ページからは、物理的・化学的試験について記載しております。本剤有効成分はいずれも既承認の成分であるため、物質に関する資料は添付されておられません。ミルベマイシンオキシムに関する原薬規格は〇〇〇が〇〇してあります〇〇〇の〇〇〇〇を用いており、プラジクアンテルの規格は〇〇〇〇〇を参考にして設定されております。

製剤の規格及び試験方法につきましては、2-8 ページをご覧ください。本剤の規格及び検査方法といたしましては、小型・子猫用製剤につきましては記載されております含量、性状、確認試験、純度試験。純度試験はプラジクアンテル及びミルベマイシンオキシムの合計量に対する類縁物質質量として規定されております。

2-11 ページの乾燥減量、2-12 ページの製剤均一性試験、2-15 ページの溶出試験、2-17 ページの定量法が設定されております。通常、猫用製剤につきましても、項目としては同様の項目が設定されております。

3-1 ページからは、本剤の製造工程について記載されております。原薬につきましては割愛させていただきますが、製剤につきましては3-4 ページをご覧ください。本剤の製造工程は錠剤本体に関わる原料を混合し、〇〇〇〇〇〇〇を〇〇〇〇〇として、打錠によって錠剤を製します。これに人工肉エキスを含有したフィルムコーティング液によってコートして製剤いたします。なお、通常の猫用製剤のみ赤色がフィルムコーティング剤に着色されております。

3-7 ページ、本剤に使用されております人工肉エキスにつきましては、先ほどの製剤と同様に原料の製造段階で放射線滅菌を行っております。線量等につきましては特に問題がないものと考えられ、放射化等につきましても特に問題となるものとは考えられませんでした。

5-1 ページからは、安定性試験成績がまとめられております。本剤の安定性試験はさきに御説明いたしましたフレーバーなしの製剤と申請製剤の両方の試験成績がでございます。審査は原則的に市販製剤で行うこととなりますので、フレーバーなしの製剤の成績は参考として

の扱いとなります。

5-4 ページ及び 5-6 ページ、こちらには申請製剤の長期保存試験の成績が記載されております。この試験結果から本剤の安定性は 18 か月まで室温において安定であると判断されました。なお、24 か月の成績は得られた成績がガイドラインで必要とされるロット数に満たなかったことから、評価対象とはしておりません。このことから、申請時点での有効期間は 18 か月として申請されております。

本安定性試験につきましては、申請後も継続しており、本資料には安定性試験は継続中としておりますが、つい先日 8 月 29 日になりまして、申請者から 36 か月の試験結果が提出されました。こちらにつきまして、御審議いただいております本試験の延長データとなりますので、本品目の承認が可とされた場合、本試験自体が妥当であるとのことであれば、データの精査につきましては事務局でさせていただき、承認時には有効期間は空欄として承認させていただければと考えております。

5-8 ページから、加速試験の結果が示されております。両製剤ともミルベマイシンオキシムの溶出率が経時的に低下する傾向があり、一部規格値を満たさない成績が認められております。これにつきまして、これらの変化を防ぐ保存条件等の措置が必要かを申請者と議論してはしましたが、通常の流通、臨床の現場における室温保存の条件を考慮しました結果、特に追加の措置を講ずる必要まではないものと判断いたしました。

次に、毒性試験につきまして御説明いたします。本剤の有効成分はいずれも単剤では既に承認されているものであり、その毒性評価も終了しておりますが、本剤は新配合剤であり、その配合特性について審査の必要がございます。

6-4 ページ、ミルベマイシンオキシムとプラジクアンテルを製剤と同様の混合比にて、ラットを用いた急性毒性試験を行いました。その結果、どちらの成分に対しても投与上限まで死亡例は認められず、配合に関する毒性には問題を生じる可能性は低いと考えられました。

9-1 ページ、こちらは安全性試験について記載しております。本剤の申請用量の 1 倍量、2 倍量、3 倍量、5 倍量を猫に単回投与し、本剤の安全性を検討しております。その結果、一般状態や血液生化学的検査値、剖検による病理組織学的検査におきまして変動が散見されましたが、いずれも本剤の安全性評価上の意義は低いと考えられ、本剤の安全性に特に疑問を抱かせる結果は見られませんでした。また、本剤の用法は原則的には単回用量ですが、安全性試験におきましては、反復投与における試験も行っております。

9-7 ページ、週 1 回、7 日間、本剤の申請用量の 2 倍量を連続投与し安全性を検討しております。その結果、特に問題となる結果は見られませんでした。

9-11 ページでは、本剤が妊娠動物に与える影響について検討しております。交配前から授乳期に至るまで週 1 回 2 倍量を投与して、安全性を確認しております。その結果、母猫については一般症状等に毒性等を示す徴候は見られず、血液学的及び血液生化学的検査値に変動は見られておりますが、繁殖成績等とともに本剤の毒性を示す徴候は見られませんでした。授乳を受けた新生猫についても投与との因果関係を示唆する徴候は見られませんでした。

我が国におきましては、猫に効果を持つマクロライド系駆虫剤としましては、セラメクチン製剤がスポットオン製剤として承認をされております。対して本剤にも同じマクロライド系駆虫剤としてミルベマイシンオキシムが配合されておりますが、両製剤が同時投与される可能性も否定できないことから、9-19 ページから記載しております。両製剤の併用時に関する安全性が調べられております。結論のみではありますが、特に臨床において問題となる徴候は見られませんでした。

10-1 ページ、効力薬理試験といたしまして、本剤の用量設定に関する記載がございます。プラジクアンテルにつきましては、既に猫で使用実績がある成分ですが、ミルベマイシンオキシムにつきましては、今回が初の適用となります。そのことから、申請者は猫回虫、猫鉤虫に対して自然感染、実験感染例を用いて計4試験を行い、猫回虫で1.0ないし1.5mg/kg、猫鉤虫で2.0mg/kgで有効性が確認されております。これらの結果を基に申請製剤による効力試験を行い、試験は10-13 ページから記載されておりますが、申請用量による効果が確認されたこととしております。

本剤有効成分の一般薬理試験につきましては、11-1 ページから記載しておりますが、両成分とも既承認成分でございますので、説明は省略させていただきます。

12-1 ページからは、本剤の薬物動態に関する資料が記載されております。配合剤を猫に投与し、各成分につきましては、猫での薬物動態パラメーターを実験的に求めまして、それぞれ同様に単剤について行った結果と比較を行っております。この結果、それぞれの単剤投与時と合剤投与時では薬物動態パラメーターは試験の誤差は大きくなりましたものの、ほぼ類似することを示唆するデータが得られております。

14-1 ページ、本項では本剤の国内臨床試験について記載しております。本剤の臨床における駆虫効果について、既承認製剤であるプラジクアンテル、パモ酸ピランテルの合剤を対象薬として、並行群間試験として行われました。主要評価項目は投与後、約7日目の評価時における規制の有無を対照薬として比較して、差がないことをもって確認することとしております。

判定は猫回虫及び猫鉤虫は糞便の浮遊虫卵によって、瓜実条虫及び猫条虫については加えて中間を合わせて、2回にわたって卵嚢の観察によって、寄生の有無で行われました。なお、本試験は効果判定が寄生の有無という比較的客観性が高いものでありましたことから、剖検はかけておりません。結果につきましては、14-5 ページから記載されております。

14-6 ページの表 XIV-3b をご覧ください。これが本臨床試験で対象寄生虫ごとの評価症例数でございます。ご覧いただきますと、種類ごとの組入れ症例に大きな偏りが生じていることがわかります。

試験の結果につきましては14-8 ページをご覧ください。表 XV-5a-1 では、猫回虫に対する有効性が記載されております。両群とも有効率は100%でした。XV-5b-1 では猫鉤虫に対する結果ですが、両群とも症例数は少ないものの100%の有効率が得られております。

瓜実条虫につきましては、次のページの表 XV-5c-1 に記載しておりますが、試験薬群93.4%

に対して、対照薬群では 100%であり、両成績に有意な成績は見られませんでした。猫条虫につきましては 14-10 ページの表 XV-5d-1 にありますとおり、試験薬群で 3 例すべてで有効とされましたが、対照薬群では組入れはありませんでした。

本剤の安全性に関しましては、嘔吐が 1 件、元気消失、食欲減退が 1 件であり、特に本剤の臨床適用上問題となるものはありませんでした。しかしながら、元気消失、食欲減退の 1 件はセラメクチン製剤が同時に投与されていた症例でありました。なお、多包条虫に関しましては、臨床試験は行われておりませんが、事務局による審査の過程におきまして、海外で行われた非臨床試験での有効性の評価及び臨床成績が提出されております。

これらの成績を用いまして、事務局におきまして審査を行いました結果、事務局としましては、猫条虫につきましては、臨床試験において症例数が少なく、対象薬との比較もできていないこと。また、非臨床試験において、その有効性が示す成績がないとすると、その有効性を評価することは困難であり、少なくとも臨床試験における症例数の追加を求めました。

多包条虫に関しましては、駆虫薬の有効性評価に関するガイドラインでも臨床試験の実施を求めていること。その公衆衛生上の危険性を勘案すると、国内での臨床試験を求めることは困難であると判断しました。しかしながら、本剤が多包条虫に使用される現場を勘案いたしますと、国内臨床現場における有効性を担保することは、公衆衛生上は最も重要であると判断し、臨床試験によらず海外と我が国に生息する多包条虫の比較について、臨床試験などによって国内で発生する使用例に対する有効性を担保するよう求めました。

また、臨床試験においては本剤の用量が過剰な用量ではありましたが、セラメクチン製剤との併用で有害事象が見られていることから、安全性試験の成績によらず注意喚起を申請者に求めました。

審議経過票にお戻りください。これらのことにつきまして、平成 23 年 8 月 2 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、事務局から意見書を提出し、申請者からはそれに対する意見も交えて御審議をいただきましたところ、猫条虫及び多包条虫につきましては、いずれも有効性を立証する追加成績の提出が妥当であるとの議論をいただきました。

これに対しまして申請者からは、現時点で追加成績を提出することは困難であり、両効能については申請を取り下げる旨の申し出がなされ、調査会において了承され、このたび当部会におきまして御審議いただくことになったものでございます。なお、本剤の毒劇薬の指定に関しましては、特に指定の必要はないものとの審議結果をいただいております。

説明は以上でございます。よろしく御審議のほどお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明について御審議をお願いします。御質問、御意見はございますでしょうか。既に承認を得ている 2 製剤を合剤として猫に適用するというものですが、いかがでしょうか。

○中込委員 事前の意見書にも出しておいたんですけども、こちらの方も定量法などの計算式に疑問があったので、確認をしているところになります。

○事務局 御紹介を省略してしまいましたけれども、中込先生から事前にいただいております。記載の成分等につきましては、申請者の方と相談の上で適切に整備したいと思います。また、定量法等の式に関しましては、先生の方に御相談をいただきまして、適切なものに改めたいと考えております。

○明石部会長 わかりました。

ほかにございますでしょうか。特に御意見はございませんでしょうか。

それでは、本製剤につきまして、御承認ということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、記載整備を条件として、承認していただきました。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本剤につきまして、承認を可とし薬事分科会で報告を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年間とし、毒劇薬には指定しないこととさせていただきます。

(4) 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>

○明石部会長 それでは、次に「(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について」について御説明をお願いします。

○事務局 それでは、事前にお送りいたしました赤のNo.4の資料をお手元に御用意ください。製剤のシードロット化に伴い各条を追加するものが12製剤。新たな製剤のシードロット化に伴いシードロット製剤の基準を一部改正するものが2製剤。再審査が終了したものを医薬品各条に追加するものが2製剤。既にあるノンシード(「ノンシードロット製剤」のこと。以下同じ。)の基準を改正するものが1製剤ございます。

シードロット化に伴う一部改正でございますが、12製剤ございますので、シードロット化に伴う変更点についての概要をまとめて御説明いたしたいと思っております。本日配付させていただきました黒のNo.4-2という横紙の資料をお手元に御用意ください。

シードロット化に伴う変更は、既存のノンシードの基準に製造用株及び細胞等の製造用材料のシードの規格を新たに追加するものとなります。各シードで追加される試験につきましては、同じく製剤基準のシードロット規格において規定されております。

2枚目に参考としてシードロット規格をまとめております。製造用株であるワクチンシードとしましては、マスターシードはMSと略させていただきます。マスターシードですとウイルスでは、生ワクチンの場合には左側にある試験項目として同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、対象動物を用いた免疫原性試験、対象動物を用いた安全性確認試験、病原性復帰確認試験を設定しております。この試験セットをMVLと略させていただきます。

細菌の生ワクチンにつきましては、同定試験、夾雑菌否定試験、対象動物を用いた免疫原性試験、安全性確認試験、病原性復帰確認試験が設定されております。

不活化製剤につきましては、試験項目が少なくなっております。ワーキングシード及びプロダクションシードにつきましては、ウイルスの場合は無菌試験とマイコプラズマ否定試験。細菌の場合は夾雑菌否定試験が設定されております。

セルシードにつきましては、株化細胞の試験項目としては培養性状、起源動物種同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、核学的性状及び腫瘍形成性／腫瘍原性の試験となっております。

初代細胞につきましては、SPF 動物由来となっておりますので、試験項目としては培養性状、無菌試験、マイコプラズマ否定試験の3つとなっていて、ワーキング及びプライマリーのセルシードもこの3項目となっております。

発育卵につきましても SPF 規格のものとなっております、試験としては孵卵性状試験が設定されております。

これらの各試験のセットを略語として、例えばマスターシードですと MVL、生ですと MBL という略語で概要表には記載しております。なお、マスターシードから製品までの継代数はウイルスが5代、細菌は10代、細胞では株化細胞で20代、初代細胞では10代という規定を加えております。

ウイルスシード及び製造用細胞につきましては、外来性ウイルス否定試験が設定されておりますが、特定ウイルス否定試験につきましては、その参考の裏側にございます接種対象及び細胞の由来の動物種ごとに、どのようなウイルスを否定するかについて、参考の裏の表のとおり、動物種ごとに規定しているところでございます。

概要表に戻っていただきまして、まず上の2つですが、牛製剤でございます。

1 番アカバネ病生ワクチン（シード）。

2 番牛流行熱・イバラキ病混合（アジュバン加）不活化ワクチン（シード）でございます。

アカバネ病生ワクチンはマスターシードにつきましては生ワクチンの試験セット MVL。2 番目の製剤は不活化ウイルスでございますので、試験セット MVK が規定されております。

いずれも製造にはハムスター由来の株化細胞として、HmLu1 又は BHK 細胞というハムスター由来の細胞を用いていますので、株化細胞の試験セットが規定されております。マスターシードの外来性ウイルス否定試験につきましては、対象動物が牛また製造用細胞がげっ歯類であることから、共通ウイルス否定試験のほかに特定ウイルス否定試験の一般試験として、牛 RS ウイルス、ブルータングウイルス及びリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、個別ウイルス否定試験としましては、牛ウイルス性下痢-粘膜病（BVD）ウイルス、ロタウイルス、牛白血病ウイルス、日本脳炎及び狂犬病ウイルスの否定試験を規定しております。

なお、1 のアカバネ病生ワクチンにつきましては、ノンシードの基準で設定されております小分け製品での迷入ウイルス否定試験につきましては、シードロット製剤ということで削除されております。

次の3、4番目につきましては、豚製剤でございます。

3番、豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン（シード）。

4番、日本脳炎・豚パルボウイルス感染症・豚ゲタウイルス感染症混合生ワクチン（シード）でございます。

いずれも豚用のウイルス性生ワクチンとなっております。マスターシードにつきましては、いずれも生ウイルスワクチンの試験セット MVL が規定され、また、製造用細胞につきましてはいずれも株化細胞でございますので、株化細胞の試験セットが規定されております。

外来性ウイルス否定試験ですけれども、共通ウイルス否定試験のほかの特定ウイルス否定試験としましては、対象が豚ということですので、豚繁殖呼吸障害症候群ウイルスが規定されております。ただし、3番の豚繁殖呼吸障害症候群生ワクチンにつきましては、マスターシードウイルス自体が本ウイルスになりますので、マスターセルシードの試験だけに本ウイルスが規定されることとなります。

また、豚繁殖呼吸障害症候群生ワクチンについては、サル由来細胞を用いていることから、内在性レトロウイルス（C,D タイプ粒子）、日本脳炎豚パルボウイルス感染症、豚ゲタウイルス感染症混合生ワクチンにつきましては、ハムスター由来細胞を用いるものについては、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスが規定されております。

個別ウイルス否定試験については、豚コレラウイルス、豚サーコウイルス、BVD ウイルス、ロタウイルス、日本脳炎及び狂犬病ウイルスの否定試験が設定されております。こちらの製剤はいずれも生ワクチンですので、ノンシードの基準においては小分け製品で迷入ウイルス否定試験が規定されておりますが、シードロット化の基準では削除になります。

裏側に移ってください。5～11番目は鶏用の製剤となります。

5番、産卵低下症候群－1976（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）。

6番、鶏伝染性ファブリキウス嚢病（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）。

7番、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）。

8番、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 混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）。

9番、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎・鶏伝染性コリーザ（A・C型菌処理）混合（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）。

10番は9番と同じですが、油性アジュバントのワクチンとなります。

11番は10番と同じですが、鶏伝染性気管支炎が3価のものとなっております。

いずれも不活化製剤となりますので、マスターシードウイルスにつきましては、MVK の試験セット、また、鶏伝染性コリーザのマスターシード菌につきましては MBK の試験セットが設定されております。

製造用材料は主として発育鶏卵となりますが、5番、8番の産卵低下症候群の成分につきましては、発育あひる卵を用いている製剤もございます。シードの作成に用いる発育卵は SPF

規格由来であることとされ、発育卵の試験セットが規定されております。

6番の鶏伝染性ファブリキウス嚢病につきましては、鶏胚初代細胞、又はうずら胚初代細胞が製造用材料となりますので、こちらは初代細胞の試験セットが規定されています。これら鶏用製剤の外来性ウイルス否定試験につきましては、共通ウイルス否定試験のほかに特定ウイルス否定試験として、鶏脳脊髄炎ウイルス、鶏白血病ウイルス、細網内皮症ウイルスの否定が規定されております。なお、鶏の脊髄炎ウイルスについては、特定ウイルス否定試験の一般試験法、又は個別ウイルス否定試験のいずれかで実施することとなっております。

概要表の最後になります。12番は猫用の不活化ウイルス製剤で猫ウイルス性鼻気管炎・猫ウルシウイルス感染症・猫汎白血球減少症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）でございます。

こちらはマスターシードウイルスについては **MVK** の試験セットが、製造用細胞は猫腎継代細胞ですので、株化細胞の試験セットが設定されておまして、外来性ウイルス否定試験については猫白血病ウイルス、猫肉腫ウイルス、ウイルス性下痢粘膜病ウイルス、犬パルボウイルス、猫汎白血球減少症ウイルス、日本脳炎ウイルス及び狂犬病ウイルスの否定試験が設定されております。

以上がシードロット化に伴い新たにシードの基準を追加するもので、概要表の変更部分以外につきましては、基本的に既存の基準と同様な内容となります。

赤のNo.4の表に戻っていただきまして、下側になります。既にシードの基準となっているものにつきまして、別の製剤がシードロット化されたことから一部改正を行うものが2つございます。

1つ目が鶏伝染性喉頭気管生ワクチン（シード）でございます。111ページをお開きください。新旧対照表がございます。左側が今回の改正案となりますが、下線の引いてある変更部分ですけれども、2.1.3.1で鶏胚腎初代細胞ということで、シードウイルスの継代に鶏胚腎初代細胞を用いる製剤がございましたため本事項を追加したのと、あと若干、試験項目番号及び試験項目名について整備するものです。

2点目は117ページをご覧ください。鶏伝染性コリーザ（A・C型）（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）でございます。既にシード化された製剤は菌の増殖に培地を用いていたのですが、今回新たにシード化される製剤につきましては、シード菌の作成に用いる材料として発育鶏卵が用いられることから、発育鶏卵の記載及び試験を整備するものでございます。

表紙の裏側に移ります。再審査が終了し動物用生物学的製剤基準に新たに各条として追加するものが2製剤でございます。

119ページ、1つ目は牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢一粘膜病2価、牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチンでございます。

1定義でございます。弱毒牛伝染性鼻気管炎ウイルス、弱毒牛パラインフルエンザ3型ウイルス、弱毒牛RSウイルス及び弱毒牛アデノウイルス（7型）を培養細胞でそれぞれ増殖

させて得たウイルス液を混合し、凍結乾燥したワクチンと牛ウイルス性下痢-粘膜病ウイルス1型及び2型を培養細胞でそれぞれ増殖させて得たウイルス液を不活化し、混合したワクチンとを組み合わせたワクチンでございます。

2 製法につきましては、各製造用ウイルス、製造用材料及び製法について規定しております。

123 ページの3試験法から培養細胞、ウイルス浮遊液や原液の試験が製造工程中の試験として規定されております。

小分け製品の試験につきましては、127 ページの3.6 から記載されております。乾燥生ワクチンにつきましては、無菌試験、迷入ウイルス否定試験、ウイルス含有量試験等。また、液状不活化ワクチンにつきましては、不活化試験等が規定され、混合した製造を用いて異常毒性否定試験、牛及び乳飲みマウスを用いた安全試験及び成分ごとの力価試験が規定されております。

133 ページ、2 製剤目、豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型、組換え型毒素）感染症・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチンでございます。

1 定義ですが、アクチノバシラス・プルロニューモニエの1型菌、2型菌及び5型菌の培養菌液を不活化したものと、組換え大腸菌で産生される無毒変異型毒素1～3及びマイコプラズマ・ハイオニューモニエの不活化培養菌液のそれぞれにアルミニウムゲルアジュバントを添加し、混合したワクチンでございます。

2 製法の2.1 から製造用株です。1・2・5型菌及び3種類の毒素を発現する組換え大腸菌及びマイコプラズマ・ハイオニューモニエの性状等が規定されております。製造用材料は培地について規定されております。これらを用いて原液からの製造方法につきましては、次のページの2.3 から記載されております。

136 ページの中ほどから3試験法が記載されております。培養菌液、不活化菌液等の製造工程中の試験が規定されていまして、不活化の確認、発現タンパクの確認、毒素の同定試験等が記載されております。

138 ページの3.6 から小分け製品の試験となります。無菌試験、ホルマリン定量試験、毒性限度確認試験、豚を用いた成分ごとの力価試験等が規定されております。これら2製剤が再審査の終了に伴い、新たに製剤基準に追加されるものとなります。

表紙の裏側、既にあるノンシードの基準の改正になります。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混合(油性アジュバント加)不活化ワクチンになります。本試験の一番最後のページをご覧ください。新旧対照表がございます。変更部分ですけれども、2製法の2.1の名称の変更のみでございます。これは現行の製造用株の名称は製造用株の元となる親株の名称でして、そこから継代をした製造用株は別名称であったため、正確な記載に修正させていただくというものでございます。

以上これらの製剤基準の改正につきまして、御審議をよろしくお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明について、御質問、御意見等はございますでしょうか。
特にないようですので、御承認いただきました。

○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。

(5) 動物用生物由来製品の指定について

<動物用生物学的製剤調査会関係>

○明石部会長 それでは、動物用生物由来製品の指定について御説明をお願いします。

○事務局 事前にお配りしております赤のNo.5を御用意ください。「農林水産省が指定する生物由来製品を定める件」の改正について御説明いたします。

1 生物由来製品について

(1) 人その他の生物に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品等のうち、保健衛生上特別の注意を要するものについては、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて農林水産大臣が「生物由来製品」に指定している。生物由来製品に指定された医薬品等にあつては、製造管理者、容器、添付文書等の記載事項、感染症定期報告、記録及び保存等に関する規制が適用される。

(2) 動物用医薬品としては、ホルモン剤、血清類の他、家畜伝染病予防法第2条に基づく家畜伝染病及び人獣共通感染症に対する生ワクチンが生物由来製品に指定されている。

2 動物用シードロット製剤の生物由来製品への指定について

(1) 今般、日本脳炎を含む下記の製剤についてシードロット製剤化を目的とした製造販売承認事項変更承認申請が行われた。生物由来製品の指定については製剤の一般的名称により行われていることから、この変更の承認に伴い、新たに下記の一般的名称を生物由来製品に指定することとする。

製剤名は、“京都微研”、豚死産3種混合生ワクチン。

一般的名称は、日本脳炎・豚パルボウイルス感染症・豚ゲタウイルス感染症混合生ワクチン(シード)になります。

改正案につきましては、次のページをご覧ください。上段が改正案、下段が改正前の記載となっております。

上段の(22)に今回新たに加えることとなります。なお、(14)にも日本脳炎・豚パルボ・豚ゲタ生ワクチンがございしますが、こちらは従来 of ワクチンを指定したものでありまして、今回の(22)はシードロット製剤を指定するものとなっております。御審議のほどよろしくお願ひ申し上げます。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明について、御質問、御意見等はございますでしょうか。
特に御意見がないので、御承認をいただいたものとします。

○事務局 ありがとうございます。

原案のとおり薬事分科会に報告させていただきます。

(6) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

<動物用残留問題調査会関係>

② セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸モノグリセライドを含有するもの

○明石部会長 もう一点、審議事項がございます。(4) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について。

① オルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤については、既に御審議をいただいております。

② セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸モノグリセライドを含有するものについて、御説明をお願いします。

○事務局 それでは、セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸モノグリセライドを含有するものという動物用医薬品の使用規制に関する省令の一部改正案について、説明させていただきます。

事前に配付させていただきました赤のNo.7-1と7-2の資料を御用意ください。

No.7-2の表紙、審議経過票をご覧ください。当該使用規制省令(「動物用医薬品の使用の規制に関する省令」のこと。以下同じ。)の改正は、日本全薬工業株式会社より申請されましたセファメジンZとセファサットの製造販売承認に伴う改正となります。

成分及び分量は1容器(3kg)中、セファゾリン150mg(力価)であり、用法及び用量は牛1日1回1分房当たり、1容器を3日間注入するというものです。

効能・効果は有効菌種、ブドウ球菌、レンサ球菌、コリネバクテリウム、大腸菌、クラブジェラ。適応症は牛、泌乳期の乳房炎です。

これらにつきましては、既承認のセファゾリン油性乳房注入剤と同じですが、当該製剤は成分の賦形剤を新たに開発して、既承認製剤より牛乳に対する休薬期間が72時間から60時間に短縮できるとして申請されました。

そのため、審議経過票の2ページの備考欄に記載してありますとおり、製剤については薬食審の区分表で言うと区分9、新効能動物用医薬品、新用量動物用医薬品及び類似処方動物用配合剤であって、申請動物用医薬品の適用、毒性、副作用等から見て、調査会審議が適当であると部会長が決定するものとなりまして、調査会審議、部会文書報告となるものです。そのため、この製剤の審議につきましては、平成23年8月4日開催の動物用抗菌性物質製剤調査会及び平成23年8月12日開催の動物用医薬品残留問題調査会において調査審議を終了しておりまして、当該動物用医薬品等部会におきましては、文書報告をさせていただくことになるものです。

製剤の文書報告に関しましては、事前に配付させていただきました赤のNo.11の資料となります。今回は当該製剤の承認に伴う使用規制省令の改正について、御審議をお願いするものです。使用規制省令については、申請された休薬期間に基づいて設定されますので、その点について簡単に説明させていただきます。

資料7-2のピンクのタグの「申請書(写し)」をお開きください。最初の方に自主的変更点という表がありますが、これらの後ろに申請書があります。

5. 成分及び分量の基剤別紙規格(3)として、グリセリン脂肪酸エステル(カプリル酸モノグリセライド)と記載されていますが、この基剤を使用することにより、牛乳の休薬期間を短縮できると申請されたものです。

概要書の4ページ、カプリル酸モノグリセライドの特徴がここに記載されています。既承認の基剤とカプリル酸モノグリセライドを比較したところ、水溶液中あるいは乳汁中においてカプリル酸モノグリセライドを使用したときの方がセファゾリンの溶出率が高かったことを示しています。

概要書の39ページ、吸収等試験の資料となります。申請者は本剤の組織残留につきましては、本剤と既承認のセファゾリン注射液及びセファゾリン油性乳房注入剤との血中濃度比較を行い検討しております。

48ページに分析結果が記載されています。

49ページの表XII-22、注射剤及び本剤は投与後8時間目には全頭が検出限界値以下となっておりますが、既承認の乳房注入剤は24時間目に全頭検出限界以下となっております。

50ページの表XII-24、本剤と既承認乳房注入剤の3日間投与における血中濃度の推移が示されています。3日間の連続投与でも蓄積性は認められませんでした。また、血中に移行したセファゾリンは乳中に排泄されると考えられ、以上の結果により本剤の休薬期間は既承認のセファゾリン注射液及びセファゾリン油性乳房注入剤の休薬期間である3日間を超えないことが推察されました。

組織残留性については、概要書の120ページからになります。こちらの方で休薬期間の確認の試験を行っており、3日間を超えないことを確認しています。

次に乳の残留に関する試験ですが、概要書の92ページ、乳汁残留試験は国内2か所で行っております。1か所目の結果が103ページから記載されていますが、こちらでの乳汁の暫定MRLは0.05ppmに基づく休薬期間は60時間となり、2か所目の結果は110ページから記載されていますが、こちらでの休薬期間は48時間となりました。

申請者はセファゾリンの残留基準が暫定基準であるため、114ページから記載されていますが、推定ADIと推定MRLを検討しております。その結果、乳汁のMRLを0.07ppmと設定し、これに基づいて乳汁の休薬期間を設定しても本剤の休薬期間は60時間と設定されました。これらにより本剤の休薬期間は牛3日間、牛乳60時間と設定されました。これらの休薬期間に基づいて、使用規制省令の改正案を作成しました。

資料7-1の2枚目の新旧対照表が記載されておりますのでご覧下さい。右が現行で左側

が改正案となります。現在は医薬品の項目にセファゾリンを有効成分とする乳房注入剤として使用禁止期間は、食用に供するためにと殺する前3日間、又は食用に供するために搾乳する前72時間とされています。

この既承認製剤と今回申請された本剤を区別するために、左側の下段になりますが、本剤を「セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸モノグリセライドをご含有するもの（これと有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が同一性を有するものと認められるものを含む。）」として、現行のものをカプリル酸モノグリセライドを含有するものを除くをしたいと考えております。

使用対象動物は牛（泌乳しているものに限る）とし、用法及び用量は1日量として搾乳後に1分房1回当たり150mg（力価）以下の量を注入することとし、使用禁止期間は食用に供するためにと殺する前3日間、又は食用に供するため搾乳する前60時間としたいと考えております。

説明は以上でございます。御審議のほどよろしく申し上げます。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

少し複雑ですが、製剤については既に動物用抗菌性物質製剤調査会において承認を得て、部会には文書報告ということで意見を出していただくことになっているわけですが、それに伴って規制の省令を改正しなければいけないということで、これは審議事項になるということで提出されております。

ただいまの御説明について、御質問、御意見等はございますでしょうか。

特にないようですので、御承認いただきました。

○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。

○明石部会長 これで審議事項は終了しましたので、かなり遅くなって申し訳ないんですが、休みを入れたいと思います。今は36分ですけれども、45分まで休憩ということでよろしいでしょうか。

それでは、9分間ですが、休憩を入れたいと思います。

（休 憩）

II) 報告事項

(1) 動物用体外診断用医薬品の承認の可否について

<動物用生物学的製剤調査会関係>

① オーエスライザII（共立製薬株式会社）

○明石部会長 それでは、報告事項に移りたいと思います。

報告事項(1) 動物用体外診断用医薬品の承認の可否について。オーエスライザIIについ

て御説明をお願いします。

○事務局 事前にお送りいたしました赤のNo.8の資料を御用意ください。

こちらは動物用体外診断用医薬品の審議結果に関する御報告でございます。本剤は共立製薬株式会社より申請されましたオーエスライザⅡでございます。

審議経過票の6番に使用目的がございますが、本剤の使用目的は豚血清中のオーエスキー病ウイルス表面糖蛋白 gE に対する抗体の検出となります。gE に対する抗体でございますけれども、gE はオーエスキー病ウイルスの糖蛋白の一つでありまして、この gE を欠損させたワクチンがございます。そのため、本製剤ではこのようなワクチンを接種した豚のワクチン抗体については検出せず、野外オーエスキー病ウイルスの感染抗体のみを検出するキットになります。

オーエスキー病は家畜伝染病予防法における届出伝染病であり、現在は清浄化対策が進められておりますが、清浄化の手段としてワクチンも使用されているため、野外感染を把握するためにはワクチン抗体と野外感染抗体の識別が重要となっております。このような識別を目的とした製剤は既に承認されたものがございまして、現在1社のものが流通している状況です。本製剤はその製剤の類似製剤であり、原理や測定項目は同じでございますが、家畜衛生上重要な製剤であることから、平成23年8月24日に開催されました動物用生物学的製剤調査会で御審議いただき、御了承をいただいております。

別紙1、本剤は競合 ELISA の原理を利用した抗体検出の ELISA キットでございます。

成分及び分量ですが、本 ELISA の反応系の主体となるものとして、1番、抗原固相化プレートにはオーエスキー病ウイルス BEL-3 株の gE 可溶化抗原が固相化されております。

5番、標識抗体としましては、ペルオキシダーゼ標識抗オーエスキー病ウイルス gE モノクローナル抗体が用いられています。

そのほか、サンプル希釈液、指示陽性血清、指示陰性血清、濃縮洗浄液、基質溶液、反応停止液より構成されております。

別紙2、使用方法は①血清をサンプルとしまして、指示血清とともに抗原固相化プレートに添加し、更にサンプル希釈液を加え反応をさせます。プレートを洗浄後、⑧標識抗体を加え固相化された gE タンパクで試験血清中の抗体が結合していないものと反応させます。

その後、基質反応を行い、発色した反応液の吸光度より、指示陰性血清の吸光度からどの程度抑制したかを S/N 値として算出し、S/N 値が 40%未満を陰性、45%以上を陽性、その間を偽陽性として判断を行います。

別紙3、こちらは使用上の注意になっております。一般的注意の(3)には、偽陽性となった場合の再検査について記載しております。そのほか体外診断薬の取扱いにおいて注意すべき事項が載せてあります。

以上、御報告させていただきます。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明について、御質問をどうぞ。

- 赤堀委員 別紙3の使用上の注意です。一般的注意の中の(3)でS/N値が40%以上45%以下となっていますが、これは括弧して偽陽性とでも書いておいた方がわかりやすいのではないのでしょうか。
- 事務局 そうですね。偽陽性のものということですので。
- 赤堀委員 その前の2にはちゃんと偽陽性と書いてありますね。ここも括弧して偽陽性と書いた方がわかりやすいのではないかと思います。
- 事務局 わかりました。そのように修正したいと思います。
- 明石部会長 ほかに御質問等はありませんでしょうか。
- 中込委員 今のところですけれども、S/Nが40%というのはノイズの半分以下ということですね。
- 事務局 指示陰性血清の吸光度値が一番高くなりますので、それを100%としたときに40%抑制したというようなことになります。
- 明石部会長 ほかに御質問はございませんか。
ないようですので、御了解いただきました。
- 事務局 ありがとうございます。

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

- 明石部会長 次に「(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について」、御説明をお願いします。
- 事務局 それでは、当日配布資料、黒のNo.12の1枚紙をお手元に御用意ください。
前回7月1日より当部会までの間に、動物用医薬品として諮問・承認されたものの状況を御報告いたします。
現在、諮問されております品目でございますが、1. 諮問状況でございますように、本日御審議をいただきました3製剤が現在諮問されている品目でございます。ビクタス水溶散25%、オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg及び猫用オンシオール錠6mg。小型・子猫用ミルベマックスフレーバー錠及び猫用ミルベマックスフレーバー錠でございます。
いずれも諮問年月日は平成23年9月5日、審議の区分は分科会報告とさせていただきます。
裏に行きまして2. 承認状況でございます。この期間中、承認された品目でございますが、前々回に御審議をいただきましたオイルボックスSETi、一般財団法人化学及血清療法研究所でございます。こちらは分科会報告となっておりますが、平成23年7月25日付で承認となっております。
御報告は以上でございます。
- 明石部会長 どうもありがとうございました。
それでは、ただいまの御報告について、何か御質問等がございますでしょうか。
それでは、御了解をいただきました。

(3) 平成 22 年度副作用報告について

○明石部会長 次に(3)平成 22 年度副作用報告について、御説明をお願いします。

○事務局 それでは、事前配付資料の赤の No.9 動物用医薬品の平成 22 年度副作用報告についてをご覧ください。

1 ページ 1 報告概要から御説明を申し上げます。22 年度の副作用報告総数ですが、こちらはすべて合わせまして 207 件。内訳は獣医師から 62 件、製造販売業者から 145 件でありました。

図 2、症状別の報告のうち重篤なものは 18~20 年度までに 145 件前後で推移していましたが、昨年度は 172 件と増加しまして、今年度は 145 件と一昨年程度の水準となっております。

2 ページ、報告方法は副作用報告システムによる報告が 167 件と全報告の 82%でした。獣医師からの報告のうち、システムを利用した報告については年度により変動が認められまして、22 年度は 39%で前年度の 27%を上回っております。獣医師の必要による報告が増加しない理由の一つとしては、製造販売業種及び副作用報告を行う、より副作用報告を行う頻度が少ないために、メリットが少ないことなどが考えられるかと存じます。

3 ページ、動物用の副作用報告数を見ますと、犬が 118 件で全報告数の 57%でありまして、猫が 44 件で 21%、牛が 39 件で 19%でございます。牛は 19 年度以前は 30 件前後で推移していましたが、20 年度 38 件、21 年度 45 件と増加傾向で推移してございました。そのため、私どもの方で安全対策、特に獣医師と使用者への周知等を行いまして、その結果、22 年度については 39 件と多少減少傾向となっております。

図 6、医薬品区分別の副作用報告数を見ますと、生物学的製剤が 146 件と全報告の 71%を占めており、このうち犬が 83 件、牛が 33 件、猫が 25 件、豚が 5 件となっております。また、一般医薬品が 45 件、全報告数の 22%、抗菌性物質製剤が 15 件、全報告数の 7%となっております。なお、平成 22 年度は人用の医薬品の副作用報告は 1 件ございました。こちらはプロポフォール注マイランについての副作用でございました。

4 ページ、製品別に見ると全体で 65 製品の報告がございまして、生物学的製剤が 34 製品、報告のあった製品数に比べますと 52%、一般医薬品が 23 製品、同 35%、抗菌性物質製剤が 7 製品、同 11%となっております。

図 8、副作用報告のうち重篤例が 145 件、比較的軽度な例が 62 件でございました。産業動物では投与後の不十分な観察により、発見時には既に死亡していたという症例がありました。また、愛玩動物では軽症例が報告される一方で、重篤例、死亡や後遺症が残るような場合には、1 日以内、早いものでは数分後ということで処置する間もなく短時間で死に至った症例が認められてございます。

副作用の 22 年度の概要については以上になります。これらのものから主な副作用報告へ

の対応をしたものについて、2の方にまとめてございますので、御説明を差し上げます。

5 ページ、生物学的製剤、一般医薬品、抗菌物質製剤ごとに重篤な副作用報告の多い製品について対応をとりまとめました。なお、報告された症例については、個別に動物医薬品検査所のホームページ等に随時掲載をしております。平成 22 年度に死亡が多くなった製品は、12 ページに表になってございますので、こちらを参考にさせていただけるとよろしいかと存じます。

生物学的製剤ですが、製品名は“京都微研、牛ヘモフィルスワクチン-C ですが、一般名称は牛ヒストフィルス・ソムニ感染症（アジュバン加）不活化ワクチン。平成 22 年の死亡数は9例でございました。

平成 21 年度の死亡報告が 11 件と多かったことから、製造販売業者である微生物化学研究所に意見照会をしまして、その結果、平成 22 年 10 月 1 日付けで安全性の周知対策についてはパンフレットを作成し、農協、農家への配布等による安全使用に対する啓発を行うということ。

発生地が鹿児島県にかなり集中しておりました。これはなぜかということについて照会をしましたが、それについては鹿児島県や数県において、市場の出荷時に同製品の接種が義務づけられていたという状況があったという回答がございました。

発生率については 4.74×10^{-5} と比較的低下水準にあること、これらの周知が行われたということをもちまして、今後の発生状況を注視しながら、発生率が上昇した場合にはさらなる安全対策を取るということで、再評価調査会と相談をしていこうということにしております。

2 番目“京都微研、キャトルバクト 3。こちらはヒストフィルス・ソムニ感染症・パスツレラ・ムルトシダ感染症・マンヘミア・ヘモリチカ感染症（アジュバント加）不活化ワクチンで、平成 22 年の死亡数は7例となっております。

こちらは 20 年の時点で累積で 12 件の重篤な副作用を確認しておりまして、同年 11 月 7 日開催の再評価調査会で報告を行うとともに、製販業者であります微生物化学研究所に今後の対応等について報告を求めました。

これを受けまして、平成 21 年度 1 月 30 日開催の再評価調査会で、製販業者の報告について、その妥当性を議論いただきまして、使用上の注意を変更すること。若齢牛への投与を慎重に行うよう獣医師等に周知すること。この周知について実施状況を四半期ごとに当所に提出しなさいということを指示しました。使用上の注意については翌月に変更の手続が行われまして、また②及び③における安全対策の周知を行った結果、平成 21 年度については発生率が半減したという形になってございます。

6 ページ、製造販売業者は 22 年度に入ってから安全使用に関するパンフレットを作成、配布する等の措置を継続しておりまして、比較的発生が今のところは落ち着いたことから、今後も副作用の発生状況を注視しながら、発生率が上昇した場合にはさらなる安全対策を指示することとしております。

再審査期間が平成 25 年 1 月 16 日終了となっておりますので、今後比較的安定して推移した

場合には、再審査の中で評価をして審議をしていこうということで、今のところは方針を立ててございます。

3番リスポバルになります。マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加溶解用液）で、死亡数が昨年度に5例ございました。平成19年度11月21日付で、使用上の注意の副反応の項に「過敏な体質の牛では、まれに注射後、起立困難、流涎、呼吸困難等のアナフィラキシー症状を示すことがあるので、注射後は注意深く観察すること」との追記を行うための使用上の注意の変更届出を行ったところで、これは変更になってございます。

これらの使用上の注意を書きまして、アナフィラキシー症状が発現する可能性があることについては周知をしているところですが、現在これについては再審査申請が行われておりまして、審議を行っているということで、この中で対応をさせていただきたいと考えております。なお、平成22年度の副作用発生率は 2.09×10^{-5} で、それほど高くはないと考えております。

4番デュラミューンMX8。ジステンパー・アデノウイルス・パラインフルエンザ・パルボ・コロナ・レプトスピラの混合ワクチンになってございます。こちらの方も死亡例が昨年度5例ございました。今年に入りまして、死亡等の重篤な症状には至らないんですが、顔面腫脹等の発生率が増加しているという報告があったこととか、第1四半期で重篤な副作用が3例ほどあったということで、製造販売業者である共立に対しまして、副作用の発生状況、使用者及び販売業者に対しての安全使用に関する情報提供と対応を何か取りますかということで照会をしました。

共立からはまず発生状況ですが、MX8に関しましては、 5.7×10^{-3} ということで、ほかの製剤であります5混、6混とこのシリーズはございますが、5混の方が 4.9×10^{-3} 、6混の方が 8.4×10^{-3} と比べまして、特段多くはないということから、ほぼ同等の発生であると考えられるということと、そのために安全性情報については現在のところ、何らかの措置を実施する必要は当面ないと考えますけれども、今後も情報収集に努めたいという回答がございました。

副作用の発生率は 10^{-3} という程度で、それほど高くはないと我々は考えまして、特段の指導はしないけれども、今後の副作用の発生状況を注視しながら、さらなる問題が出ようであれば、調査会に相談をして対応を取りたいと考えております。

5番ノビバックTRICAT。これは猫の3混ワクチンになります。こちらは昨年度の副作用で重篤なものが5例ございました。これによりまして、平成22年7月26日付けで製造販売業者であるインターベットに対して副作用の発生状況、発生頻度。獣医師に対する情報提供の必要性等について照会を行いましたところ、その翌月に同社から国内の重篤副作用の発生率は最大で 7×10^{-3} 程度。国外でも同程度であるということ。

獣医師への情報提供は重要であると考えて、この製品別の副作用発生率、品種別の発生状況、副作用の種類、副作用への対応、TRICATにおける副作用発生状況を記載したノビバック

猫用ワクチン副作用情報というのを毎年1回更新して、販売業を通じて獣医さんへ配布して注意喚起を行っていますという回答を得ました。

獣医さんへの注意喚起を行っているということと、 10^{-3} であるということ、今のところは特段高くないのかなというところで、今後の状況を注視しながら、まだ問題が発生するようであれば、調査会に相談をしながら方針を考えて対応していくということとさせていただきたいと考えております。

8ページ、6番の狂犬病ワクチンに関しましては、この5品目が承認されて使われているものですが、これらはトータルで15例の死亡、副作用報告がございました。このうち昨年度、年度開始から副作用報告が多い製剤がございまして、これについて、その製造販売業者である微生物化学研究所に対して調査を依頼しましたところ、集団接種で接種後の経過観察が不十分なものが多いという回答があったということで、製造販売業者は自ら獣医師会を通して都道府県獣医師会に接種後の経過観察について、注意喚起を行ったということでございます。

狂犬病予防法に基づくワクチン接種頭数は、直近3年で503万3,059頭となっておりまして、副作用発生率は大体 3×10^{-5} 程度であろうということになってございます。副作用発生率はほかのワクチンに比べて非常に低いものですが、死亡数が昨年に比べて倍増していますので、今後も情報収集に努めながら増加傾向が続くようであれば、再評価調査会に相談をして対応をしていきたいと考えております。

(2) 一般医薬品になります。

カルトロフェン・ベットの注射液。こちらは有効成分がポリ硫酸ペントサンナトリウム。昨年度の死亡数は5例ということで、こちらは製造販売業者であるDSファーマアニマルヘルス株式会社に意見照会を行いましたところ、発生件数を確認しながら獣医さんへの正確な情報提供は必要と考えるという回答がありましたことと、報告の多くが因果関係がないと思われる、又は不明となっていますので、引き続き安全性に関する情報提供は製造業者自らの実施に委ねて、今後の副作用発生状況に注意しながら、さらなる問題が生じた場合には添付文書の記載について指導をしたり、その他の対応を取っていくということで、今のところは対応していこうと考えております。

リマダイル錠。こちらは有効成分がカルプロフェンです。昨年度の死亡数は3例。報告のうち1例は国内で使用が認められていない猫への適応外使用ということで、ほかの2例はほぼ適正な投与でございましたが、基礎疾患及び併用薬の関係で、因果関係は不明とされています。これについても国内外での副作用の発生状況、文献情報等を注意しながら、問題がある場合には再評価調査会に相談をさせていただきたいと考えております。

レボリューション。こちらは有効成分がセラメクチン。昨年度の死亡報告は3例ございまして、死亡報告のうちの2例が適応外使用でございました。また、2例は飼い主のいない猫で基礎疾患や寄生虫への感染が確認されていたということで、薬との直接の因果関係は不明ということになっております。今後ともこれについても国内での副作用の発生状況等を注視

しながら、問題がある場合には調査会に相談をして対応をさせていただきたいと考えております。

(3) 抗菌性物質製剤。

コンベニア注。有効成分はセフォキシチンナトリウムです。昨年度の死亡数は4件、このうち3件が適応外使用による報告でございました。ただし、販売初期に比べて死亡数としては減少しております。平成19年度に再評価調査会で相談をさせていただきまして、獣医師の裁量の下に最良と思われる製剤を選択していると考えられること。現時点では適応外使用に関する措置は難しいことから、製造販売業者に対して適応外使用を助長するような販売方法を行わないということ。当初はホームページで、これはもう既に行っているところですが、適応外使用における副作用情報の提供を行っているということなのです。

今後この発生状況は注視しながら、さらなる発生、問題が起こった場合には、安全性の確保について調査会に相談をしながら対応していきたいと考えております。

犬・猫用バイトリル 2.5%注射液。こちらは有効成分がエンロフロキサシン。昨年度の死亡数は4件ございます。全6件の報告でございまして、治療中の2件を除いた件数として挙げさせていただいております。重篤な報告のすべてが猫に対する適応外使用で、うち2件に関しては因果関係がないということです。しかしながら、適応外使用における重篤症例が多いことから、コンベニア注と同様に、製造業者に対して適応外使用を助長するような販売方法を行わないように指示するとともに、ホームページ上で副作用情報の適応外使用に関する情報の提供を行うということで、今後とも発生状況等を注視しながら、さらなる問題が出た場合には再評価調査会に相談をしながら対応していきたいと考えてございます。

3 今後の対応。平成22年度に重篤な副作用があった製品については、2に示した主な副作用報告への対応とともに、参考の方に挙げてございます副作用情報の取扱いに従った対応を取ることとさせていただきたいと考えております。

副作用情報に関する報告については以上となります。

○明石部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御報告について、何か御質問等はございますでしょうか。

○濱岡委員 質問です。細菌性の不活化ワクチンとウイルス性のワクチンが最初の5つくらいのところではばらばらとあるんですけども、発生率がバクテリアの方は 10^{-5} ぐらいで、ウイルスのデュラミューンとかノビバックなどは 10^{-3} は1,000ドーズに1個くらい起こるという意味ですね。

どちらも大したことという御説明でしたけれども、二けたくらい違う。5乗ぐらいだったら大したことがないと納得できる線かと思いますが、-3乗は結構、その方面で素人として初めて説明を聞くと、案外多いなという印象が率直にするんです。3乗、5乗という辺りのことを調査会に相談するのはいいんですけども、その辺の一応の線引きといいますか、どのくらいが本当にそれなりに対策を取るべきと判断するものなのかというのは、どうなんでしょうか。

○事務局 副作用の発生の報告については、まず一般的な話としましては、販売された直後は販売高も多くなるので、あとは新規のものなので、副作用報告は増えて、それからだんだん落ち着いてくるという傾向はございます。勿論使われて、ある程度落ち着いてくると、発生数は頻度が一定になってくるんですが、それが何かあった場合には当然その発生数が急増するとか、増えてくるというようなことがあるので、数が急に増えてくるような場合やだんだん増えてくるような場合は、我々としては注意をします。

ワクチンに関しましては、どうしてもそれに含まれているものがさまざまな菌株があったりとかというのがありますので、例えば総タンパク含量というものは精製をして、今はきれいにはなっているんですけども、5混とか6混とかたくさん入っているものに関しては、その抗原量が全体的に多くなるという部分はどうしても致し方ないので、単味のものとかに比べると副作用発生率が多くなるかなということ。

それから、今のところわかっているデータとしては、狂犬病のワクチンに関してはかなり精製が進んでおりまして、大体 10^{-5} くらいで推移していて、これは非常に低いという認識です。それに比べて、普通の例えば犬猫用の一般のワクチンや混合ワクチンになると、どうしてもオーダーが1とか2くらいは上がってくるということで、少なくとも 10^{-3} に関しては、それがあがる程度落ち着いていて、頻度として余り増減がないということであれば、状況を注視しながら様子を見ていくということなんです。

5混、8混については、我々は海外での発生状況等も比較しながら見るんですけども、特に日本でも高いというわけではないということも含めて、総合的なものを勘案しながら、どこでぱっきりという線引きはできないんですけども、発売のタイミングとか成分とか海外での発生状況とか、いろんなものを勘案しながら様子を見ようとか、これは緊急に対応しようというようなことを考えております。

○明石部会長 今の件ですが、参考に付けていただいた副作用情報の取扱いのところを見ると、PROIが 10^{-4} 以上を示す場合には、どういうことになるのか分かりませんが、要は中止をなささいということだと思いますが、1万頭に1頭以上の出方をすると副作用としてきちんと調査をなささいというようなことですね。

○事務局 はい。

○明石部会長 先ほどの 5×10^{-3} というと、恐らく200頭に1頭くらいになりますね。1万頭に1頭と200頭に1頭を比べると、かなりの副作用の発生率だと思うのですが、それでも諸外国と比べるとさほど差がないから、そのぐらいは許容範囲と考えるということですか。

○事務局 許容範囲というか、勿論その情報提供等はしていただくということで、この取扱いの整理につきましては、 10^{-4} を超えると対応をしていかなければいけないということで、まずは調査会等の俎上にのせていただいて御相談をいただいて、何らかの対応を取っていくということで考えている目安とお考えいただければよろしいかと思っております。

それで 10^{-4} を超えて、いろいろ対応をしなければいけないかなということで検討しているものが、例えばデュラミューンとかノビバックということがあるんですけども、これに

についてはなるべく情報提供は製造販売業者さんの方からしていただきたいとは考えておりました、実際に TRICAT に関しましては、ワクチンの副作用情報を獣医さんに配っていただいているということですね。

デュラミューンの方については、そこまでは当面まだ必要ないかなというお話で、ほかのシリーズについても同じくらいという御回答をいただいていますので、これについては特段の指導はしていないんですけれども、勿論必要であれば、今後指導をさせていただきたいと思っております。この部会の場で御意見等がございましたら、是非お伺いできればと思います。

○明石部会長 再評価調査会も含めて、こういう有害事象についてはその都度対応をされているということで、特に何をしろというわけではないですが、有害事象についてはきちんとした対応をしていただきたいと思いますと思いますが、ほかに何か御意見等はございますか。

それでは、御了解いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

(4) 平成 22 年度動物用医薬品の回収に関する情報について

○明石部会長 それでは、(4) 平成 22 年度動物用医薬品の回収に関する情報について、御説明をお願いします。

○事務局 事前配付資料の赤のNo.10 の資料をご覧ください。

平成 22 年度に製造販売業者から報告のあった動物用医薬品等の回収に関する情報について御報告いたします。

平成 22 年度に回収に着手した動物用医薬品等の件数は 10 件であり、その内訳は以下のとおりとなっております。製品の品質不良によるものが計 7 件。内訳は医薬品が 5 件、医療機器が 2 件となっております。

未承認製造販売による回収が計 3 件で、すべて医療機器です。

2 ページ、主な事例として、ナガセ医薬品株式会社のプラネート、エストラメイト、日本全薬工業株式会社のゼノアジン C とゼノアジン S が挙げております。これら 4 製剤はいずれもクロプロステノールを主成分とする動物用医薬品です。昨年 4 月にプラネート、エストラメイトの両製剤の外国製造業者の保管品に微粒子が認められたことから、日本国内の市場流通品について自主回収を行うこととしました。当該事象は製造後 27 か月以上を経過した製品で認められたことから、すべての製品の有効期間を 36 か月から 24 か月に自主的に短縮し、製造後 24 か月を経過した製品について順次回収を行っているところです。

ゼノアジン C とゼノアジン S については、プラネート、エストラメイトとそれぞれ主成分、同一処方の製剤であることから、同様に製造後 24 か月を経過した製品について自主回収を行っております。現在、製造販売業者により微粒子発生の原因究明と予防措置の検討を行っているところです。

2枚めくっていただくと、昨年度回収のあった10件の品目一覧となります。先ほど御紹介した4製剤以外のものについては、医療機器、医薬品ともに回収は既に終了しており、当該品質不良や無承認製造販売に起因すると思われる健康被害の発生報告は受けておりません。報告は以上となります。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御報告について、何か御質問等は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。御了承いただきました。

Ⅲ) その他

○明石部会長 それでは、報告事項もこれで終了したのですが、その他について事務局の方でございますでしょうか。

○事務局 鶏コクシジウム症生ワクチンの取扱いについて、農林水産省畜水産安全管理課薬事審査管理班の能田から説明がございますので、よろしくお願いたします。

○事務局 当日配布資料の黒のNo.16を御用意ください。薬事法関係事務の取扱いについての一部改正について御説明いたします。

この改正のきっかけとしまして、薬剤耐性株を有効成分とする鶏コクシジウム感染症生ワクチンが以前、承認申請されました。その取扱いにつきまして、生物学的製剤調査会より専門家に意見を聞いて、意見をとりまとめることという指摘がございました。そこで動物医薬品検査所におきまして、専門家委員会を組織いたしまして、東北大学の中井教授、現在の生物学的製剤調査会の委員になっておりますけれども、中井教授を座長といたしまして、特別な委員会を開催いたしました。

1枚目の裏側にありますように、薬事法関係事務の取扱いについての「第3 動物用医薬品等の承認、再審査、再評価に関する事項」の改正後をご覧ください。

1 動物用医薬品の承認。

「(12) 鶏コクシジウム感染症生ワクチンのうち、我が国で承認されたサルファ剤等の動物用医薬品及び我が国で指定されたポリエーテル系等の飼料添加物（以下「抗コクシジウム剤等」という。）に対する耐性を有するワクチン株を有効成分とするものについては、法第83条第1項の規定により読み替えて適用される第14条第2項第3号ハに該当する医薬品として取り扱うものとする」と定めました。

条文は複雑ですけれども、要は承認を与えない場合を規定している項目でございまして、ここで保健衛生上、著しく不適当な場合、これに該当すると判断をすると通知で定めたということでございます。

それと同時に2 承認申請書添付資料に抗コクシジウム剤等に対する耐性に関する資料を添付するというを同時に定めました。

2枚目にありますのは、動物医薬品検査所長通知になります。先ほどの2の方で資料を要

求しておりますので、その資料を提出する際に、どのように耐性を実験をしたらいいのかということをごガイドラインとしまして、所長通知の方を1枚めくっていただきますと、別紙の薬事法関係事務の取扱いについての別添8-7としまして、動物用生物学的製剤の承認に必要なとなる試験に関するガイドラインの中に、7-2としまして、鶏コクシジウム感染症生ワクチン株の感受性試験の指針を定めております。

これがずっと続いておりますけれども、最終的にはこの方法に従って試験をしていただきまして、最後から2枚目になります、そこにフローチャートがございます。フローチャートで「良く使用されているポリエーテル系薬物を選択」しまして、これで耐性と評価されれば、これはもう耐性ですけれども、耐性ではない場合は次にサルファ剤の評価へに進みまして、サルファ剤に対する耐性をまた評価するということをしていただきます。これで図1のデシジョンツリーを経て耐性とされたものに関しましては、先ほどの局長通知で決めました、承認を与えないものに該当すると定めたものでございます。

説明は以上でございます。

○明石部会長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明について、何か御質問等はございますでしょうか。以前、コクシジウムの生ワクチンについて、耐性株が混じっているというか、耐性株を生ワクチンとするという申請が出てきて議論になった。その結果、耐性の決め方をこういうふうにして、耐性株はワクチンとして認めないということにしましたという御説明ですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、御了承をいただいたことにします。

それでは、これで議事はすべて終了しましたが、最後に次回の開催日について、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、委員の皆様から事前の御連絡をいただきました結果をまとめましたところ、部会長の出席が可能であり、最も多くの委員が出席可能な日であります平成23年11月30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。よろしくお願いたします。

○明石部会長 それでは、次回は11月30日ということで御予定をお願いしたいということです。

では、ほかに何かございますか。

○事務局 特にございません。

5 閉 会

○明石部会長 それでは、本日は進行の不手際もありまして、非常に長時間かかりまして、申し訳ございませんでした。

本日の部会をこれで終了いたします。