

平成20年7月1日

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

## 出席者名簿

### 委 員

○明石 博臣  
大前 憲一  
下田 実  
廣野 育生  
前田 昌子  
山田 章雄

◎赤堀 文昭  
小川 和夫  
中川 秀樹  
福安 嗣昭  
村上 洋介  
和田 恭則

◎：部会長、○：部会長代理

### 畜水産安全管理課

能田 健：課長補佐（薬事審査管理班担当）  
阪本 和広：薬事安全企画班 企画調整係長  
山本 欣也：水産安全室 動物医薬品安全専門官

### 動物医薬品検査所

牧江 弘孝：所長  
高橋 敏雄：検査第一部長  
濱本 修一：検査第二部長  
小野 哲士：企画連絡室長  
関口 秀人：審査調整課長  
小島 明美：技術指導課長

ほか

## 目 次

1. 開 会 .....	1
2. 動物医薬品検査所長挨拶 .....	1
3. 配付資料の確認等 .....	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	
<動物用生物学的製剤調査会関係>	
①ノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS (株式会社インターベット) .....	5
②ノビリス AE+Pox (株式会社インターベット) .....	9
③ポーシリス PCV (株式会社インターベット) .....	14
<動物用一般医薬品調査会関係>	
④プロメリス キャット (日本農薬株式会社) .....	23
プロメリス キャット FDAH (フォートダッジ株式会社)	
⑤エプリネックス トピカル (メリアル・ジャパン株式会社) .....	35
(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	
<動物用一般医薬品調査会関係> .....	39
(3) 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> .....	39
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> .....	41
ヨーネスクリーニング・プルキエ (株式会社 微生物化学研究所)	
(2) 動物用医薬品の再評価について	
<動物用医薬品再評価調査会関係> .....	42
セラメクチン、ラチデクチン	
(3) 動物用医薬品の再審査について	
<水産用医薬品調査会関係> .....	44
①アマリン レンサ (日生研株式会社)	
<動物用医薬品再評価調査会関係> .....	45
①馬インフルエンザ・日本脳炎・破傷風3種混合不活化ワクチン“化血研” (財団法人 化学及血清療法研究所)	

②馬フル・日脳・破傷風３種混合ワクチン“化血研”

(財団法人 化学及血清療法研究所)

③日生研 JIT ３種混合ワクチン (日生研株式会社)

④日生研 JIT ３種混合ワクチン 03 (日生研株式会社)

⑤“京都微研,豚丹毒オイルワクチン (株式会社 微生物化学研究所)

⑥“京都微研,ニワトリ 6 種混合オイルワクチン (株式会社 微生物化学研究所)

⑦ビニューバックス NBES (メリアル・ジャパン株式会社)

⑧ティアローズ (千寿製薬株式会社)

⑨ウロエース錠 (あすか製薬株式会社)

酢酸オサテロン

(4) 動物用医薬品の諮問・承認状況について ..... 50

Ⅲ) その他

① 鶏コクシジウム症生ワクチンの承認申請の取り扱いについて ..... 50

② 動物用医薬品等の回収に関する情報について ..... 53

5. 次回開催日について ..... 55

6. 閉 会 ..... 56

## 1. 開 会

○赤堀部会長 開催できる定足数を満たしましたので、少し遅れましたが、これから動物用医薬品等部会を開催させていただきたいと思います。

本日は、あらかじめ井上委員、熊谷委員、合田委員、寺脇委員、山口委員、それに吉川委員から御欠席との連絡をいただいております。そのほかの委員の先生方は御出席ですので、これから開催させていただきたいと思います。

## 2. 動物医薬品検査所長挨拶

○赤堀部会長 それでは、初めに動物医薬品検査所長からの御挨拶をお願いいたします。

○動物医薬品検査所長 本日は大変お忙しい中、皆様方、当所まで御出でいただきましてありがとうございます。平成 20 年度に入って最初の部会でございますが、既に 3 カ月経ちました。御承知のように、当初 6 月 13 日に開催を予定してございましたが、先生方の御都合がつかないような状況もございまして、本日改めて開催していただくということになりました。改めてお礼申し上げます。

昨年 4 月から動物用医薬品の承認審査関係の事務は、当所に全面的に移管して、審議会の開催事務も本省から当所に移して 1 年経ちましたが、おかげさまで順調に推移していると感じております。これも先生方の御理解、御協力のたまものだと思っておりますので、改めてお礼を申し上げます。

前回、この部会が開催された 2 月終わりから動物薬事審査関係にいろいろな動きがありましたので、簡単に御紹介させていただきます。3 月の終わりですが、2 つの承認審査に絡む通知が出されております。1 つは、局長通知「薬事法関係事務の取扱いについて」で、3 月 28 日付けで関係者に発出しております。内容は、人用の医薬品を動物用に転用する場合、愛がん動物に使用する医薬品で、基礎的な毒性試験で人用の再審査が終わってある程度整理されたものについては、資料の簡素化を図ろうということで、愛がん動物用になるべく早く承認して、幅広く獣医師の先生方に使っていただこうと。それは、従来人用のものをそのまま動物用医薬品に使っている状況がございまして、そうしますと色々な副作用なり安全性の情報が農林水産省に直接伝わってこないという状況もございまして。動物用医薬品としてきちっと承認されればこちらでも対応しやすいという背景もございまして、御承知おき願いたいと思います。

もう一つは、同じく 3 月 28 日付けでございますが、本省の消費・安全局畜水産安全管理課長名で、業界向けに文書を出しております。内容は、動物用医薬品等の承認審査等事務手続についてです。御承知のように、承認審査に関しては、申請者から申請されました資料を含めたヒア

リング、調査会、部会、食品安全委員会、あと薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で取り扱っておりますが、そういう全体の仕組みを申請する側にもきちっと伝えていこうという、現在の規則的なものをお伝えして承認の簡素化、効率化を図っていこうという通知でございます。具体的なところで、こちらのほうもいろんなチェックシート、申請する側もきちっと資料が整っているかどうか、申請書の体裁が間違っていないかどうかというところも指導しながら、また、こちらのほうも審査に漏れがない形で今後対応していきたいということで、いろんな形でこれから手当てしていきたいと思っております。

もう一つ、動物用ワクチンのシードロットシステムということで、昨年も2回にわたって部会で審議していただきました。動物用生物学的製剤基準の一部改正の中身でございますが、昨年8月に部会の審議終了した後に、パブリック・コメントという形で、日本の皆様方に意見照会し、またWTO・TBT協定ということで、国際的にもこういう形でシードロットシステムを整えていきたいということを通報して、最終的に今年3月21日に製剤基準の一部改正が告示されました。

このような形でシードロット製剤の仕組みはでき上がったわけでございますが、これからいよいよ申請者のほう、今まで製品化されておりました製剤、製造用株の規格をよりきちっと定めて、ウイルス関係のものについては細胞の規格もきちっとするような形で、より安全性の高まった製剤化を図っていくということです。

具体的に、先月業界で説明会を開いていただいて、こちらから説明させていただきました。今年の10月から事項変更承認、既に承認をとっておられるものについては変更していこうということで動くような手配をしております。現在、より円滑な審査業務を進めようということで準備をしているところでございます。このような動きがありましたので、御紹介させていただきました。

さて、本日の議事でございますが、お手元でございますような資料、承認審査関係が新しいものにつまして5件。それから、生物学製剤基準の一部改正及び動物用医薬品の使用規制省令の一部改正案がございます。また、報告事項といたしましては体外診断薬の承認、再審査、あるいは再評価の報告がございます。よろしくお願いいたします。

以上で挨拶とさせていただきます。

○赤堀部会長　ありがとうございました。

私も御報告しておかなければなりませんが、この3月31日、麻布大学を定年退職いたしましたので、5月から昭和大学の薬学部の客員教授となりましたので、今後ともよろしくお願いいたします。

### 3. 配付資料の確認等

○赤堀部会長　それでは、始めさせていただきます。

まず、事務局から配付資料の確認と、申請資料の作成、利益相反等に関する申し合わせ等に

についての御説明と御報告をお願いいたします。

○事務局 まず配付資料について説明させていただきます。「配付資料一覧」という紙を御用意ください。これに沿って説明させていただきます。

下段のほうに、「事前送付資料」とございますが、赤い数字で1番～9番まで振られたものがございます。1番～5番までが御審議いただく品目の各資料でございまして、このうち配付資料一覧のほうでは No. 4－1 がございますが、枝番号は実際はございませんので、これは間違いです。6番～9番までが報告事項等になります。

そのほか、当日配付資料といたしまして黒い数字で番号が振ってあるものが10番～16番までございます。10番が「動物用生物学的製剤基準の一部改正について」。11番が「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」。12番が「動物用医薬品の諮問・承認状況について」。13番が「鶏コクシジウム症生ワクチンの承認申請の取扱いについて」。14番の枝番号が1～3までのものがありますが、こちらは「エプリネックス トピカル申請資料の差し替えについて」。15番が「審議品目に係る競合品目リストについて」。16番が議事次第、出欠表、座席表、それから次の開催日を決めるために御使用いただくカレンダーを添付しております。

以上が本日使います資料となりますが、不足するもの等ございましたら手を上げていただければ、事務局で御用意いたします。

特にございませんか。

それでは、続きまして申請資料作成への関与や利益相反等に関する審議参加に関する遵守事項について御報告いたします。本日の部会より、本年3月24日に行われた薬事分科会における新しい申し合わせ事項が適用されることとなっております。

各委員の先生方には既に資料を送付させていただいておりますが、主な変更点といたしましては、以前までの暫定ルールの実用に加えまして、新たに競合企業についても申し出の対象となっております。

本日の審議事項に関する競合品目、競合企業のリストは、当日配付資料の15番に品目を挙げております。また、その選定理由についても示しておりますので、概要について説明させていただきます。

15番の資料を1枚めくってください。まず、本日の審議品目の1点目ですが、申請品目ノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS。申請者は株式会社インターベットです。こちらの申請者より挙げられました競合品目。こちらは3点まで挙げるということになっておりますが、1点挙げております。競合する品目といたしましては、ビニューボックス NBES。こちらの企業名はメリアル・ジャパン株式会社となっております。

競合品目を選定した理由ですが、下段の四角の中に示させていただきました。「本申請品目の『効能及び効果』は、『ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎及び産卵低下症候群-1976の予防ならびに鶏のトリニューモウイルス感染による呼吸器症状及び産卵率低下の予防』であり、競合品目1は、『効能及び効果』について、類似していることと、主剤成分も類似性が高いことが挙げられる」。これを理由として、競合品目として選びました。

次のページへ移らせていただきます。御審議いただく2点目の申請品目ですが、ノビリス AE+Pox です。申請者は同じく株式会社インターベットです。こちらの競合品目につきましては、2品目挙げられております。1品目目がAE生ワクチン。企業名はゲンコーポレーションです。2点目としまして、鶏痘生ワクチン（ポキシン）。これも同様にゲンコーポレーションです。

競合品目を選定した理由ですが、「本申請品目の『効能及び効果』は、『鶏脳脊髄炎及び鶏痘の予防』であり、競合品目1及び2は、それぞれ単味の『効能及び効果』について、類似していることと、単味主剤成分も類似性が高いことが挙げられる。AE及びPoxの単味製剤としては、既存製品は存在するが、混合製剤としての競合品は、特にない。鶏痘生ワクチン（ポキシン）：2か月齢以上の鶏に使用できるワクチンは他にないため選択した。AE生ワクチン及び鶏痘生ワクチン（ポキシン）のそれぞれの市場優占率は50%以上と高いため選択した」。以上が理由となっております。

次のページへ移らせていただきます。続きまして御審議いただく3品目目ですが、ポーシリス PCV です。申請者は同じく株式会社インターベットでございます。競合品目としましては2品目挙げられておりまして、1品目目がインゲルバック サーコフレックス。企業名がベアリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社です。2品目目がサーコバック。こちらはメリアル・ジャパン株式会社です。

競合品目として選定した理由でございますが、「本申請品目の『効能及び効果』は、『豚サーコウイルス2型感染に起因する死亡率の改善及び増体量の低下の改善。』であり、主剤は *Spodoptera frugiperda* 細胞培養豚サーコウイルス2型オープンリーディングフレーム2遺伝子組換えバキュロウイルス不活化液である。競合品目1及び2ともに、『効能及び効果』が類似していること、特に、競合品目1については、アジュバントが異なるもののワクチンの主剤も類似性が高いことが挙げられる」ということを理由として挙げております。

続きまして、4ページをお開きください。次は一般用医薬品のプロメリス キャットとプロメリス キャット FDAH です。申請者ですが、共同開発しておりまして、プロメリス キャットが日本農薬株式会社、プロメリス キャット FDAH がフォートダッジ株式会社となっております。競合品目としては、3点挙げております。1品目目がメリアル・ジャパン株式会社のフロントラインのシリーズで、フロントライン スポットオン キャットとフロントライン プラス キャット。2点目がファイザー株式会社の製剤で、レボリューション6%です。3点目として挙げておりますのが、バイエル薬品株式会社のアドバンテージ プラス猫用です。

競合品目を選定した理由ですが、「本申請品目の効能及び効果は猫に寄生するノミの駆除であり、主剤であるメタフルミゾンはピラゾリン系昆虫 Na チャネル阻害型殺虫剤である。よって、本申請品目の効能及び効果、薬理作用及び用法から見た競合品目の候補としてはフィプロニル、セラメクチン及びイミダクロプリド（いずれも主剤名）があげられる。更に、本申請品目は、ピペット全量を皮膚に投与する局所投与製剤、いわゆるスポットオン製剤である。また、当該効能及び効果、薬理作用及び用法（若しくは剤形）に対する前記主剤を含む製剤、フロントライン スポットオン キャット及びフロントライン プラス キャット、レボリューション



6%及びアドバンテージ プラス猫用の市場におけるシェアが高いと考えられることから、本申請品目の競合品目はフロントライン スポットオン キャット及びフロントライン プラス キャット、レボリューション6%及びアドバンテージ プラス猫用とした」という理由でございます。

最後の審議品目でございますが、申請品目はエプリネックス トピカル。申請者はメリアル・ジャパン株式会社です。こちらにつきましては、競合する品目は該当なしということで、申請者から報告されております。

その理由といたしましては、下に記載してございますが、「エプリネックス トピカルは、先に開発されたイベルメクチンの有する内部・外部寄生虫に対するスペクトラムの広い有効性と対象動物に対する安全性に加えて、乳汁への移行を抑えることを目的に開発されました。エプリノメクチンは他のアベルメクチン類系有効成分と比較して乳汁への移行性が極めて低く、泌乳中の牛に投与することができる画期的な新規有効成分であり、競合する品目は無いと考えます」。以上が理由になります。

競合品目及び競合企業に関しての説明は以上です。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

今回から今までの暫定ルールに加えまして、競合企業についての申し出も対象とすることとなりました。本日の審議品目に関する競合品目や競合企業リストについて、その選定した理由なども含めて説明をしていただきましたが、ただいまの事務局からの説明に対しまして、先生方から何か御質問、御意見等ございますか。

特にないようですので、今回の申し合わせ事項についての競合品目、競合企業について御了解いただいたということでよろしいでしょうか。

それでは、これに基づきまして、各委員からの申し出のあった状況について、事務局から御報告をお願いいたします。

○事務局 各委員の先生方からの申し出状況について御説明いたします。

今回の審議に関する利益相反に関する申し出状況ですが、いずれの議題についても御退出いただく委員及び議決に御参加いただけない委員はいらっしゃいませんでしたので、このまま御審議をよろしくをお願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

## 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

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

①ノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS (株式会社インターベット)

○赤堀部会長 それでは、審議事項に入らせていただきます。

まず最初に審議事項の（１）ですが、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御審議を願いたいと思います。

では、動物用生物学的製剤調査会関係ですが、①のノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS の製造販売承認の可否及び再審査期間について、調査会座長の明石先生から御説明をお願いいたします。

○明石委員 ノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS は、株式会社インターベットから製造販売承認申請されました鶏伝染性気管支炎ウイルス M41 株等を有効成分とする鶏用の不活化ワクチンであります。

本製剤は平成 20 年 5 月 8 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。

詳細については、事務局から説明があります。よろしく申し上げます。

○赤堀部会長 お願いいたします。

○事務局 それでは、事前に配付させていただきました赤の資料 No. 1 を御用意ください。本剤は株式会社インターベットから製造販売承認申請されましたノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS でございます。

上から 3 つ目の「申請書」というタグの 2 ページをお開きください。本申請製剤は、5 番にございますように、液状の不活化ワクチンの成分といたしまして鶏伝染性気管支炎ウイルスを 2 株、ニューカッスル病ウイルスを 1 株、産卵率低下症候群-1976 ウイルス株を 1 株、また弱毒七面鳥鼻気管炎ウイルス 1 株を主剤とする混合の不活化ワクチンでございます。

これらの各有効成分につきましては、後ほど概要においても御説明させていただきますが、同じく株式会社インターベットから製造販売されております既承認の製剤におきまして同じ株、同じ含有量、またアジュバントについても同じものが承認されております。しかし、この成分の組み合わせの製剤については初めてということになりますので、新動物用配合剤として御審議をお願いいたします。以下、伝染性気管支炎ウイルスを IB、ニューカッスル病ウイルスを ND、産卵率低下症候群-1976 ウイルスを EDS、弱毒七面鳥鼻気管炎ウイルスを TRT と略して御説明させていただきます。

次に、申請書 9 ページをお開きください。7 番にございますように、「用法・用量」は 7 週齢以上の種鶏及び採卵鶏の胸部筋肉内に 1 羽当たり 0.5mL を注射し、次の 10 ページにございますように、「効能・効果」としては ND、IB 及び EDS-76 の予防及び TRT による呼吸器症状及び産卵率低下の予防となっております。

それでは、詳細につきまして概要により御説明させていただきます。次の次のタグになります「概要書」をお開きいただき、資料番号 1 番「起源及び開発の経緯」ですが、その後ずっとめくっていただきまして、A 3 の折り込みとなっております 2 つ目の概-13 ページをお開きください。概-13 ページの一番左にございます製剤が本申請製剤となります。右側には既承認製剤であります製剤、また次のページにも既承認製剤であります製剤が同じく株式会社インターベットから製造販売され、既に承認されております。先ほども申し上げましたが、今回の申請

成分につきましては、既に有効成分となっている株とすべて同じ株でございます。

例えば、真ん中の欄にございますノビリス IBmulti+ND+EDS と本申請製剤を比較しますと、TRT の成分がないだけで、そのほかの成分及び含有量、またアジュバントについては全く同じものとなっており、用法・用量、効能・効果についても同じものとなっております。

TRT 成分につきましては、その右側にございます単味製剤でありますノビリス TRT inac、また次のページにございます真ん中のノビリス TRT+IBmulti+G+ND の成分と同じ成分、また混合製剤においては含有量も同じとなっております。

また、先ほど競合品目のリストにございましたメリアル・ジャパン株式会社のビニューバックス NBES についても既に承認されておりますが、こちらとの違いといたしましては、本申請製剤は IB が 2 株であるのに対し、メリアル・ジャパン株式会社の製剤につきましては IB が 1 株であるということが異なる点でございます。

次に、本剤の開発の経緯といたしまして、前に戻って概-1 ページをお開きください。下の 5 行目からございますように、IB、ND、EDS 及び TRT の抗原を含む不活化ワクチンはほぼ同時期に使用されておりますことから、これらのすべての抗原を含む混合不活化ワクチンを開発することは、注射の回数を減少することになります。鶏に対するストレスの軽減及び農場の経費削減につながる事が挙げられます。以上のことから本製剤は開発されました。

3 ページをお開きください。外国における販売状況をお示しいたします。本剤は 23 カ国で既に販売され、承認されております。

続きまして、資料番号 2 番になります物理的・化学的試験に関する資料について御説明いたします。本資料につきましては、各成分そのものの由来、性状、免疫原性については、本部会でも既に御審議いただきました既承認製剤と同じであり、資料も太字で書いてありますように、全く同じものでありますことから、同じ箇所の説明については省略させていただきます。今回この組み合わせ製剤として検討されました資料について御説明申し上げます。

飛びますが、73 ページをお開きください。本剤と既承認製剤におきまして、不活化オイルワクチンの注射反応について比較しております。本剤と同じアジュバントを同量含有する同社の既承認製剤の不活化オイルワクチン 2 品目、表 1 の一番上が本申請製剤、下の 2 品目が既承認製剤となりますが、これらを比較いたしまして、安全性について検討しております。

4 週齢の SPF 鶏の胸部筋肉内に 1 用量を注射し、注射後 2～5 週目に注射局所を剖検した結果、そのスコアはこの表 1 に示されていますように、既承認の不活化オイルワクチンとほぼ同等であることが確認されております。

次に、74 ページ～75 ページをお開きください。こちらに規格及び検査方法、その設定の理由及び自家試験成績をお示しいたします。既に既承認製剤がございましたので、その動物用生物学的製剤検定基準に収載されております ND+IB 2 価、EDS-76 混合不活化オイルワクチン及び TRT の不活化オイルワクチンのそれぞれの項に準拠した形で規格及び検査方法が設定され、試験品の 3 ロットについて自家試験が行われました。その結果、いずれのロットにつきましても、設定した規格に適合しております。

次に、概-80 ページをお開きください。こちらは安定性の試験でございますが、試作した3ロットの先ほど設定されました自家試験につきまして、80 ページ表2に示しますように、3ロットいずれのロットにつきましても、一番右の欄が25 カ月になりますが、25 カ月まで安定性の試験が実施され、すべての規格及び検査方法の試験項目に適合しており、製造後25 カ月間は安定であることが確認されました。以上のことから、有効期間につきましては、製造後2年1カ月となっております。

続きまして、概-81 ページ、安全性の試験について御説明いたします。本剤の1または4用量を7週齢のSPF鶏の胸部筋肉内に注射し、臨床観察、注射局所の観察、体重測定、さらに本剤の残留性について注射後20、28、36週目の肉眼検査及び組織学的検査が実施されました。表1にございますように、いずれの注射群におきましても臨床及び注射局所の反応は認められず、表2にございますように、注射後4週目の平均体重に差はございませんでした。

次、82 ページをお開きください。表3にございますように、肉眼検査では、1用量群で28週目、4用量群で36週目までワクチンの成分の残留が認められました。

次の83 ページ、表5にございますように、組織学的検査では、1用量群で28週、4用量群で36週まで変化が認められました。

以上のことから、本ワクチンは7週齢の鶏に対して安全であること、ワクチンの残留は1用量注射では36週未満であることが確認されました。以上のことから、使用上の注意の使用制限の期間といたしまして、「本剤は出荷前36週間は使用しないこと」と記載されております。

続きまして概-84 ページ、薬理試験についてです。抗体の出現時期についてですが、本剤の1用量を7週齢のSPF鶏の筋肉内に注射し、注射後2週目から採血し、抗体価を測定いたしました。表1にございますように、各成分におきまして既承認製剤で既に検討されております最少有効抗体価は、IBウイルスの2株については中和指数が2、NDウイルスにつきましてはHI抗体価80、EDSのHI抗体価につきましては32倍、TRTウイルスのELISA抗体価につきましては $9.64\log_2$ 。本製剤の投与によって、IBの2株につきましては3週齢以降、NDにつきましては2週目、EDSにつきましては2週目、TRTにつきましては3週目以上でそれぞれが有効抗体価以上になることが確認されております。

次に免疫持続につきまして、次のページ10.2の資料になります。注射後36週目まで定期的に採血し、抗体価を測定いたしました。いずれのワクチン成分におきましても、先ほど申し上げました有効抗体価以上が36週以上確認されております。以上のことから、本剤も少なくとも36週目までは免疫が持続すると考えられます。

最後に、臨床試験となります。86～91 ページにかけまして臨床試験成績が示されております。表1にございますように、〇〇〇下の農場におきまして、78日齢の採卵用鶏と100日齢の肉用鶏の種鶏を用いて試験が実施されました。陽性対照群には、既承認製剤でありますノビリスND+IBmulti及びEDS+TRTを接種されております。安全性につきましては、試験の結果、試験期間中採卵鶏では87ページの表1、肉用鶏につきましては飛びまして89ページの表6にございますように、臨床観察及び投与部位の観察において異常が認められませんでした。

また、採卵鶏では、88 ページの表 2、表 3、表 4 にございますように、増体重、育成率、産卵率、及び産卵状況につきまして陽性対照群と有意差がございませんでした。また、肉用鶏の種鶏につきましては、89 ページの表 7、表 8、また 90 ページの表 9 にございますように、増体重、育成率、産卵率及び産卵状況につきまして、陽性対照群と有意差がございませんでした。以上のことから、本製剤の安全性が確認されております。

また、有効性につきましては、これらの農場で本剤を対象とする疾病の流行が認められなかったことから、その場合の評価方法に従いまして、抗体応答のみで評価をしております。

いずれの鶏種におきましても、各抗体価は概-88 ページの表 5、また概-90 ページの表 10 に示しますように、投与時期と比較して上昇しており、本剤による抗体応答が確認されております。また、本剤の投与群と陽性対照群との抗体価は同等でありますことから、判定基準も満たしております。

以上のことから、概-91 ページの表にございますように、本剤の野外における有効性及び安全性が確認されております。一番最初に戻っていただきまして、表紙をめくっていただき、審議経過票がございましたので、そちらをご覧ください。審議経過票の 7 番の欄に示しますように、本申請につきましては、平成 20 年 5 月 8 日の動物用生物学的製剤調査会で御審議いただきまして、「事前の調査、審議を終了し、本部会に上程して差し支えない。なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで 6 年とする」とされております。

以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいま御説明いただきましたが、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。いかがでしょうか。

特に御意見等がないようですので、①ノビリス TRT+IBmulti+ND+EDS の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定について、事務局案を御承認いただいたものとさせていただきます。

○事務局 ありがとうございます。

では、承認を可とさせていただき、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで、6 年間とさせていただきます。

②ノビリス AE+Pox (株式会社インターベット)

○赤堀部会長 それでは、続きまして②ノビリス AE+Pox の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定についてです。これも明石先生から御説明いただけますか。

○明石委員 ノビリス AE+Pox は、株式会社インターベットから製造販売承認申請されました鶏脳脊髄炎ウイルス 1143 株及び鶏痘ウイルス Gibbs 株を有効成分とする鶏用の生ワクチンであります。

本製剤は平成 20 年 5 月 8 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、事務局から説明があります。

○赤堀部会長 お願いいたします。

○事務局 それでは、事前に配付させていただきました赤の資料 No. 2 を御用意ください。本剤は株式会社インターベットから製造販売承認されましたノビリス AE+Pox でございます。

上から 5 つ目の「申請書」というタグの 2 ページをお開きください。こちらの 5 番の「成分・分量」にございますように、本製剤は乾燥ワクチンの成分といたしまして鶏脳脊髓炎ウイルス——以下 AE と略させていただきます——及び鶏痘ウイルス——以下 FP と略させていただきます——を主剤とする混合ワクチンでございます。

申請書の 5 ページをお開きください。7 の「用法・用量」欄にございますように、本剤は 8 ～ 16 週齢の採卵用鶏または種鶏の翼膜に穿刺針を用いて 1 羽当たり 0.01mL を穿刺するものとなっており、効能・効果は脳脊髓炎の予防及び鶏痘の予防でございます。

飲水投与の鶏 AE ウイルス及び穿刺の FP ウイルスそれぞれ単味の生ワクチンは既に承認がございますが、この 2 つの生ワクチンを混合しました製剤は初めてでございますので、新動物用配合剤として御審議をお願いいたします。

それでは、詳細につきまして、概要により御説明させていただきます。まず、資料番号 1 番「起源及び開発の経緯」ですが、下から 2 つ目のタグになります「概要書」の、下に概-1 と書いてありますページをお開きください。最初の 2 行目から記載されておりますように、AE ウイルスの伝播様式には接触感染と介卵感染があり、1 ～ 2 週齢のひなが感染すると高い死亡率を示し、産卵中の種鶏では産卵の低下、また種鶏では介卵感染が起こります。

3 つ目の段落になります。一方、FP のウイルスの伝播様式は蚊による伝播と創傷感染があり、産卵鶏に衰弱、産卵低下、または産卵停止を起こします。その予防として、一番下の段にございますが、ワクチンの接種による鶏への免疫増強が重要となります。国内では、先ほども申し上げましたように、単味の AE 及び FP のワクチンが販売され、AE のワクチンは飲水投与されておりますが、投与前の数時間は飲水を遮断しなければならず、その行為が鶏にストレスを与えています。本剤の投与経路は翼膜穿刺でございます。翼膜穿刺は FP の今まで承認されているワクチンの経路であり、AE のワクチンの投与についても適していることが報告されております。

本剤を翼膜に穿刺することによって AE と FP を同時に投与でき、飲水投与の手間が省け、鶏においては飲水遮断によるストレスがなくなり、他病を誘発するリスクが減少する。そういった開発の経緯から本剤が開発されました。

次に、3 ページに諸外国におきます承認状況、また 4 ページに過去 3 年間の販売数量を示しております。現在アメリカ、カナダ、イタリア、オランダを含む各国で販売されている状況でございます。

8 ページをお開きください。本ウイルスワクチンに対する人の安全性を示しております。AE 及び FP ワクチンウイルス株とも、人への感染または病原性に関する報告はなく、人への病原性はないと判断されております。

次に、A 3 となっております概-9 ページ、見開きをお開きください。本剤と既承認製剤との

比較を示します。一番左の製剤が本申請製剤となります。隣に既に承認されております AE 生ワクチン (NBI) がございますが、本製剤の製造用株は 1143 株でございまして、本 AE 生ワクチンは NBI 既承認製剤の株と同じ由来の株となっております。

また、一番右に鶏痘生ワクチン (ポキシン) という製剤がございますが、この製剤と本製剤とでは製造用株は異なりますが、用法及び用量もほぼ同じでございます。ですので、先ほども御説明させていただきましたが、単味の生ワクチンはそれぞれ既承認製剤がございましたが、混合されていたものがなかったため、今回開発されたということになります。

続きまして、物理・化学的試験に関する資料について御説明させていただきます。

概-12 ページをお開きください。AE ワクチンの株の作出方法を示します。AE ワクチン株の親株は発症鶏の脳から分離され、SPF 鶏及び発育鶏卵で〇〇〇継代され、ワクチン株が作出されました。同じく 12 ページの下欄に、FP ワクチンの作出方法を示します。FP ワクチンの株は、親株につきましては〇〇博士によって分離され、SPF 鶏及び発育鶏卵で〇〇〇継代され、ワクチン株が作出されております。

次のページをお開きください。AE ワクチン株の発育鶏卵における増殖性を示します。AE ワクチン株を発育鶏卵の〇〇〇〇に接種し、培養後〇〇〇〇を作成して感染価を測定した結果、表 1 に示しますように、13 日目に最も高い感染価を示しておりました。そのことから、製造における培養条件が定められております。

同じく 13 ページに、FP ワクチン株の発育鶏卵における増殖性を示しております。FP ワクチン株を発育鶏卵の〇〇〇〇に接種し、培養後〇〇〇〇〇を作成して感染価を測定した結果、下の表 1 に示しますように、5 日目に最も高い感染価を得ることができました。

次の 14~16 ページが、AE ワクチン株の排泄についてです。本資料は公表論文の引用ですが、16 ページにその要約がございます。本試験成績から AE ウイルスにつきましては、ワクチン株も含め、経口投与された際には糞便中に排泄され、種鶏では介卵感染が起こることが確認されております。

次に 17 ページでございます。FP ワクチンの排泄についてです。1 日齢のひなに FP ワクチン株を接種後、非接種鶏と同居させ、3 週後にすべての鶏を攻撃し、臨床症状及び攻撃部位を観察した結果、ワクチン種鶏は防御されましたが、同居感染鶏は病変が形成され、防御されませんでした。そのことから、FP ワクチン株の排泄は起こらないと考えられております。

また、飛びますが 22 ページに FP ワクチンウイルスの排泄をウイルスの回収により確認した試験成績を示します。本剤を接種後、3~21 日目に糞便を採取し、その乳剤上清を発育鶏卵の漿尿膜に接種した結果、表 1 に示しますように、接種後 21 日目までボックは形成されなかったことから、FP ワクチンウイルスは接種鶏の糞便中には排泄されないと考えられました。

次に、20 ページに AE 及び FP ワクチン株の免疫原性についてお示しいたします。8 週齢の SPF 鶏に FP ワクチンウイルス  $10^{2.09} \text{EID}_{50}$ 、AE ワクチンウイルス  $10^{1.73} \text{EID}_{50}$  をそれぞれ接種し、20 日目に攻撃試験を実施したときに、それぞれのワクチンについて 100%の防御が示されました。以上のことから、各 2 株の免疫原性が確認されております。

21 ページに AE ワクチン株と FP ワクチン株の干渉についてお示しいたします。こちらの表に示しますように、AE の単味及び FP の単味と AE、FP の混合ワクチンを接種後チャレンジした結果、単味を接種したものと混合したものを接種したものでその防御率は変わらず、AE と FP の株間に干渉は起こらないことが確認されております。

次に、23 ページに規格及び検査方法、その設定理由及び自家試験について示します。動物用生物学的製剤基準の AE 及び FP の生ワクチンの項に既に承認製剤がございますので、それぞれの項に準拠して規格及び検査方法を設定し、ワクチン 3 ロットについて自家試験を行った結果、いずれのロットでも適合しておりました。

次に 31 ページ、安定性試験の成績でございます。試作した 3 ロットにつきまして、表 2 に示しますように、いずれのロットにおきましても 36 カ月の安定性試験が実施され、すべて規格及び検査方法の試験項目に適合しており、製造後 36 カ月間は安定であることが確認されております。

現在申請書が調査開示の資料の 2 年 2 カ月となっておりますが、調査会後 36 カ月目の試験をされたことから、36 カ月、3 年間有効であるということで、製造後 3 年間の有効期間と修正させていただきます。

続きまして概-32 ページ、安全性試験です。本剤の 1 用量及び 10 用量につきまして、8 週齢の SPF 鶏の翼膜に穿刺し、臨床観察、注射局所の観察、体重測定、さらに穿刺部位につきまして注射後 28 日目まで肉眼検査及び組織学的検査が実施されました。表 1 にございますように、いずれの注射群におきましても一般臨床症状の異常は認められず、局所の反応は善感発痘のみが観察され、発痘の転移は認められませんでした。表 2 にございますように、注射後 28 日目まで平均の体重に差はございませんでした。また、次の 33 ページ表 4 にございますように、肉眼検査では 1 用量群に 21 日目、10 用量群では 28 日目に痘疱は認められなくなりました。次の 34 ページ表 5 にございますように、組織学的検査におきましては 1 用量及び 10 用量群で 28 日目には変化が認められなくなっております。

以上のことから、本ワクチンは 8 週齢の鶏に対して翼膜に穿刺した際、安全であることが確認されております。

続きまして概-38 ページ、薬理試験についてです。10.1 にワクチンの最少有効ウイルス量を示しております。本剤を溶解後段階希釈し、その試料を 57 日目の鶏に接種し、FP の最少有効抗原量及び AE の最少有効抗原量を求めております。FP につきましては善感発痘の確認、AE につきましては攻撃後の臨床観察によって判定しております。その結果、39 ページの表 1 にございますように、FP の最少有効ウイルス量は 100% 善感発痘が認められました〇〇〇〇、つまり〇〇、AE の最少有効ウイルス量は 80% 防御いたしました〇〇〇〇、つまり〇〇〇〇以上と考えられました。そこで、本剤の有効成分分量は FP は  $10^{2.8} \text{EID}_{50}$ 、AE につきましては  $10^{2.5} \text{EID}_{50}$  以上と、これらの成績から定められております。

次に、10.2、40 ページから AE に対する免疫の出現時期を示します。本剤の 1 羽分につきまして、57 日齢の鶏に接種し、3～17 日目に攻撃し、臨床異常の有無を観察しました。その結果、



次の 41 ページ、表 1 にございますように、AE の免疫出現時期は、7 日目には防御率が 100% となりましたことから、7 日目以降と考えられます。

10.3、42 ページに FP に対する免疫出現時期を示します。同じく本剤の 1 羽分を 57 日齢の鶏の翼膜に穿刺し、3～14 日後に攻撃ウイルスを右側翼膜に穿刺いたしました。攻撃後の臨床症状の有無及び攻撃後の発症状況を観察した結果、表 1 にございますように、FP の免疫出現時期は発症防御が 100% となる 7 日目以降と考えられました。

続きまして、10.5 で免疫持続期間について御説明させていただきます。ワクチン接種後、6～14 週目に AE についてはゲル沈降抗体価を測定し、FP については攻撃ウイルスを用いて翼膜穿刺による攻撃をした結果、表 1 に示しますように、免疫後 14 週までは AE ゲル沈降抗体価は最少有効ウイルス量を確認した際の抗体価の 128 倍以上である高い値を持続し、FP の攻撃につきましては 100% 防御しましたことから、免疫につきましては 14 週以上持続するものと考えられております。

そのほか 10.6 で類似時期に投与される他種のワクチンに対する影響がないこと、10.7 で年齢及び品種により感受性の差がないことが確認されております。

最後に臨床試験になりますが、51 ページ～57 ページにお示しいたします。51 ページの表 1 にございますように、〇〇〇下の 2 農場におきまして、採卵鶏では 90 日齢に本剤を翼膜穿刺し、対照群には 78 日齢に FP ワクチンを翼膜穿刺し、90 日齢に対照群として AE のワクチンを飲水投与いたしました。肉用鶏の種鶏では 100 日齢時に本剤を翼膜穿刺、対照群には 90 日齢に AE ワクチンを飲水投与、100 日齢には FP ワクチンを翼膜穿刺いたしました。

安全性についてですが、試験期間中、採卵鶏では 52 ページの表 1 にございますように、臨床観察、投与部位の観察において善感発症以外の異常は認められませんでした。肉用鶏につきましては 54 ページの表 6 にございますように、同じく異常が認められておりません。また、採卵鶏につきましては 53 ページの表 2、3、4、肉用鶏につきましては 54 ページの表 7、8、55 ページの表 9 にございますように、いずれも増体重、育成率、産卵率につきまして陽性対照群との間で有意差がないことから、その安全性が確認されております。

次に有効性につきましては、これらの農場で本剤を対象とする疾病の流行がなかったことから、その場合の評価方法に従いまして、AE の抗体応答及び FP の善感発症で評価しております。

種鶏では概-53 ページの表 5 及び肉用鶏では概-55 ページの表 11 に示しますように、AE ゲル沈降抗体価の陽性率は 100% で、本剤による抗体応答が確認されております。FP につきましては、52 ページ表 1 及び 54 ページの表 6 のように、善感発症が認められ、有効性が確認されております。

以上のことをまとめますと、57 ページ、有効性及び安全性の表に記載されておりますよう、本剤の野外における有効性及び安全性が確認されております。

最初に戻って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。審議経過票の 7 の欄に示しますように、本申請につきまして、平成 20 年 5 月 8 日の動物用生物学的製剤調査会で御審議をいただきまして、「事前の調査、審議を終了し、本部会に上程して差し支えない。な

お、再審査期間は、新動物用配合剤ということで6年とする」とされております。

以上でございます。御審議のほどよろしく願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。それでは、ただいま御説明いただきましたが、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。いかがでしょうか。

特に御質問、御意見等がないようですので、②ノビリス AE+PoX の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定について、事務局案を御了解いただいたということでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

○事務局 ありがとうございます。承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで、6年間とさせていただきます。ありがとうございました。

### ③ポーシリス PCV (株式会社インターベット)

○赤堀部会長 続きまして、③ポーシリス PCV の製造販売承認の可否及び再審査期間の指定についてでございます。同じく調査会座長の明石先生からお願いいたします。

○明石委員 ポーシリス PCV は株式会社インターベットから製造販売承認申請されました豚サーコウイルス 2 型オープンリーディングフレーム 2 遺伝子組み換えバキュロウイルス不活化液を有効成分とする豚用の不活化ワクチンであります。

本製剤は、平成 20 年 5 月 8 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動物用医薬品及び新剤形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あります。お願いいたします。

○事務局 事前にお送りいたしました赤の資料 No. 3 を御用意いただきたいと思います。

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と思います。本製剤は、株式会社インターベットより申請されましたポーシリス PCV でございます。成分・分量は昆虫細胞由来 SF 細胞培養豚サーコウイルス 2 型オープンリーディングフレーム 2 遺伝子組換えバキュロウイルス BacPCV2-Orf2;98-99 株不活化液を主剤といたしまして、アジュバントとしてトコフェロール酢酸エステル及び軽質流動パラフィンを加えました豚用の不活化ワクチンでございます。

用法・用量は 3 週齢～9 週齢の豚にワクチンの 2mL を 1 回、頸側部の筋肉内に注射する。ただし、豚のサーコウイルス 2 型の感染時期が早期な場合、または母豚からの移行抗体の保有レベルにば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 回注射することというものでございます。

効能・効果は、豚サーコウイルス 2 型感染に起因する死亡率の改善及び増体量の低下の改善になります。サーコウイルスを効能にしますワクチンにつきましては既にベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社のワクチン及びメリアル・ジャパン株式会社のワクチ

ンということで、従前、生産者の要望が非常に強いということで早急に審査を進めまして、本部会でも御審議をいただいたところでございます。

現状、2品目承認しておりますが、現在1品目、一番最初のベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社のワクチンのみ野外で使用されておりまして、野外でも品薄の状況が続いているという状況でございます。その状況につきまして、本省の担当者から簡単に御説明をお願いいたします。

○赤堀部会長　お願いいたします。

○事務局　この場をおかりしまして、委員の先生方には普段から動物薬事行政、家畜衛生の向上に多大なる御貢献をいただいておりますことを深く感謝しております。座って説明させていただきます。

今、事務局からお話したように、1990年以降、本病は先進国を含む世界中で大流行しております。抗体調査をしましても、個体別で見ましても50%～100%。農場別で見ますとほぼ100%の感染があるということで、呼吸器症状等も伴いまして、非常に重篤な病気でございます。このワクチンに関しましては、ウイルス病ですので抗生物質も効かないということで、衛生状況の改善ということで対処してまいりましたが、なかなか効果が上がらない。

その中で、2005年以降、米国とカナダにおいてワクチンが導入されまして、劇的な改善が一廃棄率の減少ですとか、増体率の維持とかいうことが起こりまして、カナダでは価格の維持のため生産調整まで行われるような、非常に有効なワクチンとして認識されております。

事務局から今お話したように、日本の承認は、平成20年1月8日に子豚用のワクチンとしましてベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社のサーコフレックスということです。それで、平成20年の4月24日付でメリアル・ジャパン株式会社のサーコバック。これは母豚用のもので、母豚に免疫いたしまして、子豚に受動免疫を授けるというタイプのものですが、使用の制限がなかなかきついということもありまして、以前、御審議いただきました製剤と同様なものを早く投入してほしいという生産者からの要望が大変強い製品でございます。先生方には迅速な御審議をお願いできればと考えております。

以上です。

○赤堀部会長　ありがとうございました。

続けてお願いいたします。

○事務局　引き続き御説明させていただきます。

それでは、概要に基づいて説明をさせていただきたいと思います。こちらの「資料概要」と書いてございます厚紙をめくっていただきまして、概-1ページ目をご覧くださいと思います。概-1ページ目に、「起源又は開発の経緯」ということで、この豚サーコウイルス(PCV)の感染症は、豚サーコウイルス2型——以下PCV2と申しますが——の感染によって起こりまして、離乳後の多臓器発育不良症候群——いわゆるPMWSと呼ばれている病気でございますが——であるとか、豚の皮膚炎腎症症候群——これはPDNSという病気でございますが——として、近年、養豚業界に重大な経済的被害を与えている疾病でございます。

1990 年代の半ば以降世界じゅうの養豚の盛んな地域で本病の発生が多発して経済的な損失を招いておりまして、最近ではサーコウイルス関連疾病（PCVAD）と呼ばれておりまして、世界じゅうで問題になっているという疾病でございます。

我が国におきまして、2005 年以降養豚現場において死亡率の増加あるいは増体重の低下及び発育不良等の重大な経済的被害が発生しておりまして、その原因としてこの PCV 2 の感染が疑われているところでございます。

次のページをお願いいたします。そのため、生産現場の獣医師あるいは生産者からは、今お話しありましたように、できるだけ早期に、PCV 2 の感染に対する有効性が高く、なおかつ豚に対して安全なワクチンの開発・上市が切望されているというところでございます。

株式会社インターベットでは、業界からのこのような要望にこたえるために、この疾病に対するインターベット インターナショナル社で開発されました不活化ワクチンでございますポーシリス PCV を国内に導入いたしまして、各試験を実施したところでございます。

このワクチンにつきましては、免疫原性と有効性の重要な抗原部位でございますカプシドたん白を考慮しておりますオープンリーディングフレーム 2（ORF 2）のたん白を発現する組換えバキュロウイルスを主成分とするワクチンでございます。またアジュバントとしましては、複数のアジュバントについて検討した結果、トコフェロール酢酸エステル及び軽質流動パラフィンがよいということで用いているというものでございます。

概-9 ページをご覧くださいと思います。海外での承認状況でございますが、本ワクチンにつきましては、インターベット インターナショナル社が 2007 年 7 月 28 日付でヨーロッパ 27 カ国に申請を行っているところでございます。現在のところ、海外での承認と販売実績はないというところでございます。

概-15 ページ、A 3 のとじ込みの紙をご覧くださいと思います。こちらに国内における同種同効薬の比較表がございます。一番左が今回の申請製剤、真ん中が一番最初に御審議いただきましたベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社のインゲルバック サーコフレックス、一番右側がメリアル・ジャパン株式会社のサーコバックでございます。

この中で一番右のメリアル・ジャパン株式会社のワクチンにつきましては組み換えのバキュロウイルスを使ったものではなくて、whole のウイルスを使っているということ、それから母豚に使用するというワクチンであることが今回の製剤と異なっているところでございます。また、真ん中のベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社のワクチンにつきましては、組み換えバキュロウイルス不活化液を主剤としているということでその工程について今回の製剤と同じでございますが、アジュバントがカルボキシビニルポリマーを使っているということ、また効能・効果が 3～5 週齢の子豚に 1 頭当たり 1 mL を 1 回頸部筋肉内に注射となっておりますが、今回のものでは 3～9 週齢のものに 2 mL を 1 回筋肉内に打って、3 日齢からの場合も、感染が早期の場合であるとか母豚の抗体価にばらつきがあるときには使うという形でちょっと違っているという状況でございます。

続きまして、概-20 ページをお開きいただきたいと思います。物理・化学的試験でございま

すが、本ワクチンの主剤でございます「昆虫細胞における豚サーコウイルス 2 型の ORF 2 発現バキュロウイルスの構築」というところでございます。本ワクチンの主剤でございますが、米国で PMWS を臨床症状として示した子豚の肺組織から分離されました PCV2VT2・1 株のカプシドたん白をコードする ORF 2 遺伝子を分離いたしまして、バキュロウイルスをベクターとして昆虫細胞内に発現したものでございます。

ORF 2 たん白の発現を確認した後に PCV 2 のカプシドたん白を製造スキルで効果的に発現できるバキュロウイルスベクターに ORF 2 を移しまして、これをマスターシードウイルスという形にしております。

挿入した遺伝子につきましては概-25 ページの資料で、マスターシードウイルスから昆虫細胞で少なくとも 5 代継代しても、遺伝的には安定であるということが確認されているというものでございます。

それから、概-41 ページをお開きいただきたいと思います。本ワクチンの力価試験の設定でございますが、こちらのワクチンの製造元では本ワクチンの力価試験について、鶏に注射後 4 週間の血清を用いまして、ELISA で試験をするという設定をしております。しかしながら、日本で入手できる SPF 鶏で同様の反応性があるかどうか不明であったということがありますので、我が国での本ワクチンの申請に際しましては、こちらの概-50 ページからありますようにモルモットでの力価試験を設定できるか試験を行っております。

概-53 ページをご覧いただきたいと思います。まとめのほうで、ワクチンをゼロ～128 倍まで希釈いたしまして、それぞれをモルモットに 0.5mL を筋肉内に注射しております。その 4 週後の血清について ELISA 抗体価を測定したところ、豚とモルモットにおけます ELISA の平均抗体価の相関係数は 0.971 ということで、非常に高い相関性が認められたということでございます。

また、予備試験としてウサギの試験を実施しておりますが、そのウサギとの比較でも、モルモットでは明瞭なドーズレスポンスが認められたということ。さらに、モルモットは安価で飼育が容易であるということから、国内の試験としてモルモットを設定することとしたとなっております。

概-68 ページをご覧いただきたいと思います。本剤に使用されておりますアジュバントの選択理由でございます。本製剤の主剤でございます組換えバキュロウイルス発現サーコウイルス ORF 抗原に種々のアジュバント、oil-in-water 型として〇〇というアジュバントと〇〇というアジュバント、water-in-oil のものとして〇〇というアジュバント、water-in-oil-in-water (W/O/W) のワクチンとして〇〇のアジュバント、それから〇〇をアジュバントとしたものをそれぞれ調整いたしまして、ワクチンを作成して離乳後 4～5 週の豚に 3 週間間隔で 2 回注射して、注射後のサーコウイルス 2 型の ORF 2 に対する抗体を測定したというものでございます。

それから、2 回注射後の 2 週間目にオランダで分離されましたヘテロな PCV 2 でチャレンジを行っているということでございます。攻撃前の PCV 2 ORF 2 に対する液性抗体応答と攻撃 3 週間後のリンパ組織中のウイルス量を測定することによって、これらのアジュバントの評価を行

ったというものでございます。試験等につきましては PCV 2 に対する移行抗体が実験開始時から保有していたため、第 1 回ワクチン注射後、各グループの平均抗体価は 2 回注射後まで 2 ～ 3 週間は平坦でございましたが、0/W 型の〇〇及び〇〇のアジュバントを使った群では一貫して最も高い抗体価を示したというものでございます。

また、0/W 型の〇〇及び〇〇の豚の扁桃と腸間膜リンパ節からは、他のグループと対照的に PCV 2 の DNA は検出されなかったということと、肺のウイルス量は〇〇及び〇〇の 0/W 型のアジュバントでは顕著に減少していたということ、これらの成績からこの〇〇及び〇〇がよいということですが、この抗体応答とウイルス排泄量の結果からでは〇〇のほうが〇〇よりわずかに優れた効果を示したということで、アジュバントとして〇〇を選択したということになっております。

次に、概-95 ページから製造方法に関する資料が添付されております。

概-103 ページをご覧くださいと思います。本製剤の不活化に関する資料でございます。10 倍濃縮いたしました  $9.2 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$  のマスターシードの組換えバキュロウイルスに Binary ethylenimine を添加しまして、その後ゼロ時間～72 時間まで、いろいろな時点での不活化混合物からサンプルを採取しております。理論上の不活化時間を決定するためにサンプルのウイルス感染価を測定いたしまして、その各不活化時間による生存バキュロウイルスの存在を検査いたしております。

その結果、次のページの図 1 に示すような不活化の動態をとりまして、理論上の不活化時間は 6.6 時間と計算されました。また、ウイルス培養液が完全に不活化することを確認するために、各サンプルについて不活化管理試験を実施しております。

その結果、次のページの表 2 に示しますとおり、不活化 24 時間後、生存ウイルスは確認されなかったということでございます。

概-109 ページをご覧くださいと思います。安定性に関する試験でございますが、ポーシリス PCV 3 ロットの製造後 2 ～ 10℃における保存安定性について検討しております。

概-110 ページをお願いいたします。試験に供したいずれのバキュロウイルスも製造後 13 カ月間すべての試験に適合していたことから、本ワクチンは製造後 13 カ月間有効であることが確認されております。なお、保存安定性試験については継続中ございまして、製造後 36 カ月目で行うこととしております。

概-118 ページをご覧くださいと思います。安全性に関する試験で、まず 3 日齢の豚における安全性試験でございます。供試動物は生後 3 日齢の健康な初乳未摂取豚 16 頭を用いております。その豚 3 日齢時に第 1 回注射、3 週間後に 2 回目の注射をしております。投与量につきましては常用量群では 1 mL と 2 mL、高用量群として 4 mL の群、それから無接種対象としてそれぞれ 4 頭ずつ割りつけて試験をしております。投与経路は頸部筋肉内としております。詳細は表 1 にございます。

観察項目といたしましては、一般臨床観察として元気、食欲、呼吸姿勢、外貌、排泄物の有無といったものを見ております。また、体温測定、注射部位の局所観察、体重測定、剖検、次

のページにございますが、病理組織という形となっております。

その結果が 120 ページ～131 ページにまとめられております。131 ページにまとめがございまして、本ワクチンにつきましては 1 mL あるいは 2 mL を 3 日齢の豚に頸部筋肉内に 3 週間間隔で 2 回注射した結果、元気、食欲の消失並びに注射部位の腫脹と疼痛を認めるということがございましたが、これらの反応は注射後 24 時間に消失するということがございました。さらに、注射局所の肉眼的変化及びワクチンの残留は 5 週未満並びに組織学的変化は 8 週未満と考えるとの結果でございました。

次のページをお願いいたします。次に、24 日齢の豚の安全性試験を行っております。こちらでも 24 日齢の初乳未摂取の豚 12 頭を用いまして、常用量群では 2 mL、高用量群では 4 mL を頸部筋肉内に 1 回注射した成績でございます。コントロールは非接種対照ということになっております。これについて 4 頭ずつ割りつけたということになっております。観察項目につきましては、先ほどの 3 日齢の試験と同じでございます。

成績につきましては、134 ページ～140 ページまでございますが、結果といたしましては本ワクチン 2 mL を 24 日齢豚の頸部筋肉内に 1 回注射した場合におきましては、注射当日の元気消失、食欲の消失並びに注射部位の腫脹を認めますが、これについては先ほどと同様に 24 時間以内に消失するというものでございます。さらに、注射局所の肉眼的変化とワクチン成分の残留は 3 週未満と考えられるということでございます。これにつきましては、組織学的な試験については 5 週で消失しておりませんが、先ほどの 3 日齢の試験において 8 週齢未満で消失しているということから、こちらにおいても組織学的変化の消失は 8 週未満と考えられるということでございます。

次に、141 ページからは薬効、薬理の試験でございますが、まず 10.1 といたしまして、「6 週齢時の PCV の移行抗体を保有する 3～5 日齢の豚への基本ワクチネーション」でございます。移行抗体を保有しております 3～5 日齢の豚に 3 週間間隔で 2 回本ワクチンを注射いたしまして、6 週齢時に PCV の野外分離株で頸部経路で攻撃を行っております。その結果、ワクチン接種等における血清及びリンパ組織中の PCV の増殖の抑制と増体重の抑制が認められたということでございます。

次に、概-160 ページをご覧くださいと思います。こちらのほうで、近年分離されました 4 種類の異なる PCV の野外株の攻撃についての有効性という試験がございます。この試験は、移行抗体を保有します 3～4 週齢の豚に 2 週間間隔で本ワクチンを筋肉内注射いたしまして、2 回注射後 2.5 週目に北米由来株 2 株、欧州由来株 2 株で頸部経路で攻撃したという試験でございます。

その結果でございますが、176 ページ、本ワクチンでは由来の異なる 4 種類の攻撃ウイルスのウイルス血症を防ぐことが可能であり、鼻腔及び糞便への PCV の排出を減らし、PMWS の発生はないということはもちろん、組織学的なリンパ病変やリンパ組織中の PCV の量を減らすことができたということ、さらに、移行抗体の存在下であっても検出可能な中和抗体の応答を誘導できたという成績が得られております。

次の 177 ページから、国内での用法・用量に合わせて、改めて国内で薬理試験を実施しております。最初の試験でございますが、まず投与量の検討ということで、移行抗体を保有する 8 週齢の子豚へ 1 mL または 2 mL を 3 週間間隔で 2 回注射したときの ELISA 抗体価で測定しております。その結果、1 mL を 8 週齢豚に筋肉内注射したところ、第 1 回注射の 2 週目からワクチン抗体が上昇いたしまして、3 週目に追加免疫を行うことでワクチン抗体にブースター効果が出現して、2 回注射後 3 週目に抗体のピークを迎えた、また、1 mL 接種後に認められた抗体は 2 mL 注射後に認められた抗体と差がないということが確認されたということでございます。

次に、概-182 ページをご覧くださいと思います。投与回数の検討を行っておりますが、こちらのほうではワクチンを4週齢以上の豚に2mLを1回、もしくは3週間間隔で2回筋肉内に注射いたしましてELISA抗体価を測定した結果、1回の投与でも本試験で十分な抗体価を得られたことから、国内での使用を2mL1回の筋肉内注射として設定したということでございます。

次、概-189 ページをご覧くださいと思います。免疫出現時期の検討をしております。こちらの試験では、1 mL あるいは 2 mL を 3 週間間隔で筋肉内注射した群、それから 2 mL 1 回筋肉内注射した群で検討を行いまして、いずれの群も 1 回注射後 2 週目から抗体応答が見られまして、特に 2 mL 投与群では 2 週目で最少有効抗体価が確保されているということでございます。

[illegible]

その結果でございますが、195 ページ、本ワクチンの最少有効抗原量は〇〇〇〇〇〇〇〇〇  
〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇であること、また最少有効抗体価は  $5.1\log_2$  であることが明らかと  
なりました。

概-204 ページは臨床試験の資料でございます。〇〇〇を初めといたしまして、〇〇〇7カ所の農場で合計3万2750頭の豚に使用して、治験を実施しております。使用した豚及び試験設計につきましては概-229の表2にございますが、3～9週齢の豚に2mLを1回筋肉内に注射する方法、あるいは3日齢豚に2mLを3週間間隔で2回筋肉内注射する方法、3～6週齢の豚に2mLを2回筋肉内注射する方法、あるいはそれぞれの投与量を1mLとして行う方法で治験を行っているというものでございます。

試験項目としては、概-206～207 ページにございますが、安全性として注射後2週間の臨床観察、注射局所の観察、それから増体重の測定を行っておりまして、有効性の項目としては臨床観察のほかに抗体価の測定、育成率、これは死亡淘汰率というものでございますが、これと治療日数の変化といいますか、抗菌剤の使用量あるいは使用日数ということで、有効性の評価項目を設定しております。



試験の結果につきましては、概-208 ページ～215 ページにございますが、1 mL を 1 回筋肉内に注射した群において、有効性における抗体応答が無効と判定される場合がございますが、その他の項目では有効と判定されております。ただし、抗菌剤の使用量の評価については判定不能となっております。大部分の項目が有効になったということから、野外におきます本ワクチンの安全性、有効性が確認されたということでございます。

概-329 ページをお開きいただきたいと思います。用法・用量、効能・効果、使用上の注意の設定でございます。まず、用法・用量の設定でございますが、概要の 330～331 にございますように、薬理試験、安全性試験、臨床試験の結果から、特に臨床試験の 1 mL 1 回注射で無効と判断されたということもございますので、本ワクチン保有量としては 2 mL という設定をしております。

概-332 ページをご覧くださいと思います。まず、3 週齢からの投与方法についてでございますが、「第 1 用法」と書いておりますが、臨床試験の結果から、3 週、6 週、9 週齢の豚において 2 mL 1 回の筋肉内注射で十分な安全性、有効性が確認されたということから、3～9 週齢の豚において 2 mL を 1 回筋肉内注射するというようにしております。

また、3 日齢からの投与方法につきましては、次の 333 ページからございますが、同じく臨床試験の結果から、PCV 2 の感染が早期の場合、または母豚からの移行抗体にばらつきがある場合においても本ワクチンの有効性が確認されたということで、本ワクチンについては 3 日齢以上の豚に、感染早期の場合、あるいは移行抗体の保有にばらつきがある場合にも 2 mL を 3 週間間隔で 2 回注射するというように設定をしております。

概-335 ページをお願いいたします。効能・効果の設定でございますが、国内養豚場で肥育元豚の出荷頭数の減少、育成率の低下と増体重の低下が非常に問題になっているということから、こちらの効能・効果といたしましては、豚のサーコウイルス 2 型感染に起因する死亡率の改善及び増体率低下の改善ということで設定しましたところ国内の臨床試験におきまして育成率、あるいは増体率に有効であることが確認されたことから、死亡率の改善及び増体率の低下の改善を効能・効果としたというものでございます。

概-338 ページをご覧くださいと思います。使用上の注意の設定でございますが、一般的注意の（４）といたしまして「本剤は、と畜場出荷前 5 週間は使用しないこと」とされておりますが、これは安全性試験の成績から、本ワクチンの 2 mL を注射した場合、臨床症状、注射部位の局所反応及び注射部位の肉眼的観察と組織学的観察によって安全性が確認され、ワクチンの残留は肉眼的観察において注射後 3 週目まで認められましたが、5 週目以降は認められなかったということから設定されております。

次に、概-340 ページをご覧くださいと思います。副反応の中で、（１）として「本剤の注射後、一過性の発熱（40～40.9℃）、食欲不振及び注射局所の腫脹、硬結及び疼痛が認められることがあるが、これらの症状は通常 2 日以内に回復する」と規定されております。これにつきましては、安全性の試験の成績でワクチンを注射した後 6 時間～12 時間に一過性の発熱、食欲不振、注射局所の腫脹、硬結、疼痛が認められ、これらは注射後 2 日以内に消失するという

ことから設定されております。

次、341 ページの適用上の注意の中で、(1)といたしまして、この3日齢の使用方法につきまして注意を要するために、こちらの「農場間における豚サーコウイルス2型の感染時期又は母豚からの移行抗体の保有状況に差があることが考えられる。使用に際しては、農場のPCV2の動向を事前に調査して、ワクチンの接種時期及び接種回数について、獣医師に相談すること」となっております。これについては、獣医師と相談することが本ワクチンの処方として重要であるということから設定されたということでございます。

それでは、一番最初の審議経過票に戻っていただきまして、本剤につきましては平成20年5月8日の動物用生物学的製剤調査会において審議されまして、3日齢豚への用法について感染の早期であること及び投与群における移行抗体価のレベルにばらつきがあることの両方が投与の要件であることについて確認をすること。それから用法について、先ほど申し上げました獣医師に混乱がないように適切に対応すること、毒性限度確認試験の設定に関する資料について適切に修正すること、また由来の異なる4つの野外株を用いた有効性の資料内の試験について適切に修正することとの指摘を受けまして、その回答については、本資料の別紙2として添付をしているところでございます。

調査会における審議結果といたしまして、このような指摘に基づく資料の整備を行うことを条件に承認を可といたしまして、動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品及び新剤型動物用医薬品ということで、6年とされております。

それでは御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。

村上先生。

○村上委員 競合の製品についても有効性等は同等の効果があるということでしょうか。私、委員初めてなものですから、ちょっと教えてください。先行に2つのものも同等の評価をし、その有効性については同じであるというような結果でございますか。

○事務局 それぞれについて安定性、有効性の試験、野外試験を含めて実施しておりまして、それで安全で有効であるということは確認しております。

○赤堀部会長 そのほか、いかがでしょうか。

それでは、そのほかは特にないようでございますので、③ポーシリスPCVの製造販売承認の可否及び再審査期間の指定について、事務局案を了承したことにさせていただきます。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本製剤につきましては承認を可といたしまして、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間につきましては新有効成分含有動物用医薬品及び新剤型動物用医薬品ということで、6年間とさせていただきます。ありがとうございました。

<動物用一般医薬品調査会関係>

④プロメリス キャット（日本農薬株式会社）

プロメリス キャット FDAH（フォートダッジ株式会社）

○赤堀部会長 それでは、続きまして④になりますが、一般医薬品調査会関係でプロメリス キャット、プロメリス キャット FDAH です。和田先生から御説明いただけますか。

○和田委員 プロメリス キャット、プロメリス キャット FDAH は、日本農薬株式会社及びフォートダッジ株式会社から製造販売承認申請されたメタフルミゾンを有効成分とし、猫に寄生するノミの駆除を効能とするものです。本製剤は、平成 20 年 5 月 16 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、再審査期間は新有効成分含有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、事務局から説明があります。お願いします。

○赤堀部会長 お願いいたします。

○事務局 事前にお送りいたしました赤の資料 No. 4 を御用意いただきたいと思います。

まず、No. 4 の資料をお開きいただきまして審議経過票をご覧くださいと思います。本製剤は、日本農薬株式会社及びフォートダッジ株式会社から申請されましたプロメリス キャット、プロメリス キャット FDAH でございます。物は同じですが会社によって名前が違う一物多名称の製剤でございます。成分・分量は 1 mL 中に有効成分であるメタフルミゾンを 200mg 含有する液剤。用法・用量は 8 週齢以上の猫の肩甲骨間の被毛を分け、皮膚に直接滴下する Spot-on の製剤でございまして、体重 4 kg 以下の猫では 0.8mL 入りのピペット全量、4 kg を超える猫では 1.6mL 入りのピペット全量をそれぞれ滴下するというものでございます。効能・効果につきましては、猫に寄生するノミの駆除となっております。

それでは、概要に基づきまして御説明いたします。「概要書」と書かれました厚紙をめくっていただきまして、1 ページの「起源又は開発の経緯」をご覧くださいと思います。後ろのほうになりますが、本剤で使用されております主剤でございますメタフルミゾンにつきましては、1989 年に日本農薬株式会社の化学研究所において合成されました新規の殺虫剤成分でございまして、1996 年に農薬用の殺虫剤として開発が開始されたというものでございます。農薬としての使用につきましては、日本農薬が 2005 年 7 月に農薬登録の申請を行っているという状況でございます。

農薬として、海外では既にドイツ、オーストリア、コロンビア、インドネシアでは登録されているという状況でございます。また、殺シロアリ効果もあるということで、我が国においては 2003 年の 4 月からそのような目的で販売がされているという状況でございます。動物用医薬品としての評価につきましては 1998 年に開始されておまして、猫ノミに対して高い活性を示すということが明らかになっておりますので、2002 年から 20% のメタフルミゾンを含有するノミの Spot-on 製剤ということで開発が開始されているところでございます。



ております。

54 ページをご覧くださいと思います。製造方法に関する資料でございますが、本剤の原薬の製造工程につきましては、第1～第○の○段階の工程を経て製造されております。この原薬をジメチルスルホキシド、アルコールエトキシレート、それからγ-ヘキサラク톤を混合した基剤に溶解いたしまして、γ-ヘキサラク톤で容量を調整した後に84 ページに記載しております第1次包装の中身に充填、封入いたします。その後、第1次包装と乾燥剤をアルミブリストターで包装しまして第2次包装という形にいたします。

本剤の包装単位につきましては先ほど用法・用量にもありましたように、体重4 kg以下用で0.8mL、4 kgを超える猫用では1.6mL という2つの包装単位がございます。

57 ページをご覧くださいと思います。安定性の試験でございますが、原体の安定性につきましては、長期の保存試験あるいは湿度、温度及び光に対する苛酷試験を実施しております。長期保存試験におきましては、12 カ月目まで規格内にあることが確認されております。また、原薬の長期保存試験につきましては60 カ月まで継続をする予定になっております。また、苛酷試験では総じて変化は見られない、安定であったということでございます。

また、製剤のほうの安定性試験につきましては、パイロットスケールを用いた長期の保存試験及びヨーロッパでの市販ロットを用いた長期保存試験及び加速試験、また温度及び光に対する苛酷試験を行っております。

パイロットスケールでの長期試験では、2次包装が手作業で行われていたということがございましたので、一部のピペットで漏れがあったという状況でございました。ただ、漏れないものにつきましては25℃/60%RH の条件で24 カ月までの安定性が確認されています。また、本試験は36 カ月まで継続中でございます。また、欧州、ヨーロッパ市販ロットの長期保存試験では30℃/60%RH 及び40℃/75%RH の加速条件とも、6 カ月の安定性が確認されているということでございます。

本市販品のような実生産スケールのもものでは製造は自動化をするということでございまして、この製造プロセスにおいて、先ほどのパイロットスケールで行ったような液の容器からの漏れは、真空減圧装置を用いて一定の割合で確認をするということがございますので、実生産スケールではそのような漏れの問題はないというものでございます。また、温度、光に対する苛酷試験につきましては、いずれも含量の低下あるいは類縁物質の増加が認められております。

85 ページをお開きください。毒性試験の成績でございますが、本原薬のマウスやラットの経口の急性毒性試験、ラットの経皮急性毒性試験、あるいは製剤のラットの経口及びウサギの経皮による急性毒性試験のデータがございます。いずれの経口、経皮の試験とも、LD<sub>50</sub> については最大量でございます5000mg/kgを上回りまして、ほとんど毒性徴候を認めないという結果でございました。

次に87 ページ～89 ページに本原薬の亜急性毒性試験の成績がございます。90 日間のラットの経口及び経皮の亜急性試験におきましては、無毒性量はそれぞれ60mg/kg/day と100mg/kg/day と考えられたというものでございます。また、89 ページに犬の3 カ月間の経口投与の試験

の成績がございますが、そちらのほうの無毒性量は 10mg/kg/day と考えられるというものでございます。

次に 90～92 ページに本原薬の慢性毒性試験の成績が添付されております。ラットの 24 カ月及び犬の 12 カ月の慢性の経口投与の毒性試験では、無毒性量はそれぞれ 30mg/kg/day 及び 12mg/kg/day と考えられるというものでございます。

次に 93 ページ～105 ページに本原薬及び製剤の特殊毒性試験という成績がございます。特殊毒性としましては、原薬及び製剤の急性の吸入毒性、皮膚一時刺激性、眼の刺激性、皮膚感作の試験を行っておりまして、原薬の特色性としてそのほかに生殖発生毒性、変異原性試験等を実施しております。原薬、製剤ともに問題となるような特徴的な毒性徴候は示さなかったという結果でございます。

106 ページをご覧くださいと思います。本剤の対象動物における安全性試験でございます。6～8 週齢の幼猫及び 6～8 カ月齢の成猫に市販予定量と、3 倍量及び 5 倍量の本製剤を臨床投与経路で単回投与したところ、本剤の基剤のみを投与した対照群でも見られました流涎が出てくるという反応以外には影響は認められませんでした、猫に対して 5 倍量まで有害な反応はなかったという結果でございます。

109 ページをご覧くださいと思います。また、猫が毛づくろい等で本剤を経口的に摂取した場合、安全性を予定市販量の 10 分の 1 倍量を経口投与いたしまして検討いたしました成績が 9－4 の成績でございます。その結果、一過性の流涎、忌避行動が見られたということがございましたが、その他有害な影響は見られなかったということでございます。

次の 111 ページをご覧くださいと思います。本剤を投与した猫から人への曝露あるいは安全性を、塗布いたしました本剤を乾燥させた後に手袋でふき取るということによって検討しております。それが 9－5 の試験でございます。これでは、子供で 6250 倍、大人では 2 万 5000 倍の安全域が確認されたという結果でございます。

次に 113 ページをお願いいたします。用量設定の試験でございますが、6 カ月以上の猫に對しまして本製剤を 20、30 及び 40mg/kg の用量になるように単回投与いたしまして、投与後 1 日目のノミの寄生数を計測するとともに、投与後 5 日、12 日、18 日、25 日及び 32 日にノミをさらに 100 匹寄生させるという方法を取りまして、その寄生させた 1 日及び 2 日後に寄生ノミの数を計測いたしまして、本剤を単回投与したときのノミの駆除効果及びその持続効果について検討いたしております。

その結果、本剤は 40mg/kg の用量で投与後 2 日で 90% 以上のノミを駆除いたしまして、その効果は 35 日まで持続したという結果になっております。また、20mg/kg 及び 30mg/kg での効果につきましては、40mg/kg よりも劣ったということから、40mg/kg を至適用量として設定したということでございます。

114 ページをお願いいたします。開発初期に基剤として使用しておりましたアルコールエトキシレートの〇〇〇処方に安全上の懸念があったということから、これと〇〇〇処方に変更した場合の同等性について確認したという試験でございます。この両処方とも投与後 2 日で

100%の駆除効果を示すとともに、42 日以上の効果を持続したという結果でございました。これらの結果から、アルコールエトキシレートの処方型両製剤については同等性があると判断をされております。

次の 115 ページ、116 ページでございますが、この選抜いたしました〇〇〇処方の製剤につきまして、予定市販用量での効果を確認するためにドイツ及びイギリスで試験を行った結果、いずれの試験でも投与後 2 日には寄生ノミの 90%以上を駆除いたしまして、その後 6～8 週間の効果の持続が認められたというものでございます。また、このドイツ、イギリスいずれの試験におきましても本剤投与による副作用は認められず、認容性は良好であったという結果でございました。

117 ページをご覧くださいと思います。本剤の主剤であるメタフルミゾンのノミに対する作用機序でございますが、メタフルミゾンはピラゾリン系の昆虫ナトリウムチャンネルの阻害剤でございまして、ノミに対して神経麻痺を引き起こして死に至らしめるという作用機序でございます。

118 ページをご覧くださいと思います。ラット及びマウスを用いました一般薬理試験では、消化器系の小腸端末輸送の遅延という現象がありましたが、その発現量につきましては 2000mg/kg と極めて高く、また中枢神経系、循環器系、腎機能及び血管系のいずれに対しても影響は認められなかったという結果でございます。

122 ページをご覧くださいと思います。放射線で標識いたしました本原薬をラットに経口投与した場合、胆汁及び尿中の排泄、投与後 72 時間とと殺時の消化器及び体の残存放射線の総和によりまして、吸収率は低用量、高用量それぞれで 2.7%～7.2%及び 0.7%～1.9%と推定されました。また、排泄試験の結果から、大部分が糞中に排泄されたという結果でございました。

次、123 ページをお願いいたします。放射性レベルといたしまして本原薬を 100mg/kg 及び 0.1mg/kg の割合でラットに経皮投与いたしまして、6 時間目に本原薬を除去いたしまして、洗浄後経時的に 120 時間まで本原薬の吸収率を求めています。その結果、0.13%及び 1.7%と非常に低い吸収率であったということでございます。

次、124 ページをお願いいたします。こちらは体内分布でございますが、ラットの経口投与及び組織内の分布でございますが、本原薬の経口投与における組織内分布では、投与後 0.5～2 時間以内に放射能は組織及び臓器に分布をいたしました。しかし、大部分の臓器及び組織では、放射能は 168～228 時間後に投与量の 0.1%未満まで減衰をいたしております。なお、分布している本原薬の異性体比率は投与溶液の比率と近似しておりました。

141 ページをご覧くださいと思います。次に、メス及びオス猫に本剤を 40mg/kg で単回局所投与した場合、投与後 5～24 時間、さらに 56 日までの試験成績から血漿中にメタフルミゾンはほとんど検出されませんでした。一方、被毛中では投与後 1 日で全身に広く分布いたしまして、1～2 日で最高濃度に達した後、56 日後において被毛中に残存をしていたという結果でございました。

次、143 ページをお願いいたします。国内の臨床試験の成績でございます。国内の試験につきましては、10%のイミダクロプリドの Spot-on 製剤を対照薬として、合計 105 匹の猫を対象に試験を行っております。本剤を臨床投与経路で単回投与いたしまして、投与前、投与後 1 日、3 日及び 1～6 週間の 1 週間ごとにノミの寄生状況及び有害事象について調査をいたしております。

ノミの寄生についてはゼロ～3 の 4 段階のスコアで判定をいたしまして、スコアゼロ、これは寄生ゼロでございますが、その症例数の割合をノミの駆除率ということで算出をしております。144 ページでございます。

この解析対象となります症例の内訳につきましては、145 ページにありますように、本剤の対象数として 69 匹、対照薬の対象として 35 匹、合計 104 匹を対象例としております。投与前のノミの寄生状況を含め、被験群、対照群ともに背景因子に偏りはないということでございました。

成績でございますが、本剤投与後 1 日からノミの駆除効果が認められまして、投与後 1～4 週までに高い駆除効果が認められました。また、いずれの時点におきましても対照薬と駆除薬とでは有意差がなく、同等の有効性を確認したということでございます。

次に、150 ページからヨーロッパにおける臨床試験でございます。ヨーロッパにおける臨床試験では、10%のフィプロニル Spot-on 製剤を対照薬といたしまして、ドイツ及びフランスで合計 160 匹の猫を対象に試験を行っております。なお、本試験では 153 ページの表 14-15 にありますように、投与対象猫と同居する猫にも同じ薬剤を投与いたしまして、それらについては安全性のみを評価しておりますので、安全性の解析対象の匹数は 294 匹になっております。試験の方法でございますが、薬剤を単回投与いたしまして、投与前、投与後 14 日、28 日、42 日及び 56 日にノミの寄生数及び有害事象について調査をしております。有効性につきましては、駆除率の対照群との比率性に基いて判定いたしまして、寄生ノミ数について薬剤投与前と比較し減少率を経時的に算出した結果、本剤投与後 14 日で 52.4%のノミ駆除率を示しまして、それは 56 日まで維持されたということでございます。また、いずれの時点におきましても、対照薬の駆除率と被験薬の駆除率については有意差がないということで、非劣性であることが検証されたということでございます。

また、ノミの寄生数の減少で見た場合、本剤投与後 14 日～56 日にわたりまして、ほぼ 90%を超える高い有効率を示したということでございます。

また、安全性につきましては、154 ページの 14-2-4 の「安全性の評価」に示しますとおり、本剤投与症例 188 例中 5 例で 7 件の因果関係が疑われる有害事象が報告されております。内容につきましては、投与部位の被毛の変色、脱毛、紅斑、唾液の過剰、感情の鈍麻というようなものでございます。これについても、症状としてはいずれも軽度な症状であったというものでございます。対照薬群については副作用は認められていないということでございます。

また、155 ページから本剤と 6%のセラメクチン製剤、あるいは 157 ページから本剤と 10%のフィプロニル、12% (S) -メトプレン Spot-on 製剤とを対照薬といたしましたオーストラリ



アでの臨床試験成績がございます。これにおきまして、本剤の有効性や安全性について確認されたということでございます。

次に 163 ページをお願いいたします。効能・効果、用法・用量、使用上の注意の設定の根拠でございます。これまで説明してまいりました試験成績に基づきまして、本剤の効能・効果については猫に寄生するノミの駆除、用法・用量については8週齢以上の猫の肩甲骨間の被毛を分けまして、体重4 kg以下では0.8mL 入りのピペット全量、4 kgを超える場合は1.6mL 入りのピペット全量を皮膚上に直接滴下するという設定をしております。

164 ページをお願いいたします。使用上の注意の設定については、同種同効薬の使用上の注意の記載例を参考にするとともに、猫に対する注意といたしまして、先ほどのヨーロッパにおきます臨床試験の結果から、副作用のところに「本剤の投与により、投与部位の被毛の変色、脱毛、発赤が見られることがある」という設定をしております。

また、薬効薬理の試験、あるいは臨床試験の結果から、本剤の適用上の注意に、持続性を勘案いたしまして、「本剤は1回投与すると通常4週間以上の新規の寄生を防御することができるので、次の投与はそれを考慮して行うこと」ということ。

それから、対象動物を用いた安全性試験あるいはヨーロッパの臨床試験の結果から、流涎、唾液の過剰が見られたということがございますので、「もし、本剤投与後に動物が舐めた場合、一過性の忌避行動、流涎が観察されることがあるので、本剤投与後に投与部位を舐めないように注意すること」という設定がされております。

それでは、最初の審議経過票に戻っていただきまして、本剤につきましては平成 20 年 5 月 16 日の動物用一般医薬品調査会で御審議いただきまして、指摘事項といたしましては、亜急性毒性あるいは慢性毒性試験の記載といたしまして、雌雄差あるいは血管系の毒性について、有意差はあるけれども問題はないというような結論をしておりますが、それについては、「毒性は認められるが、猫に対しては申請中の用法・用量を厳守すれば安全性については問題ない」という記載にすること。それと、効能・効果の設定根拠につきまして、臨床試験の結果について「同等以上」としていたところを「同等」と修正するということを整備することを条件に承認の可否に関する事前調査審議を終了して、動物用医薬品等部会に上程して差し支えないということになっております。また、毒性試験等の結果から、本剤は劇毒薬には指定しないこととする。また、新有効成分含有動物用医薬品であるため、再審査期間は6年とするという結果をいただいております。

それでは御審議のほど、よろしくをお願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。

どうぞ、お願いします。

○中川委員 2点お伺いしたいんです。まず1点目は、犬で使用したときのメタフルミゾンの副作用として、雌雄ともに低色素性貧血が特徴的に認められたというフォートダッジのデータがあるんですが、なぜ犬にはこういうことが起こるのかという原因を知りたい。

もう一点は、他剤との比較が載っている概要の7ページ以降、13ページ、12ページ。ここで11ページにこの製剤の内容が書かれているんですが、まず一つ気になるのは、猫以外には使用しないという前提で発売するにもかかわらず、文言の中に「対象動物」、「動物」、「動物」という言葉が出てくるんです。ここは絶対に「猫」という言葉を使うべきだと思うんです。他剤でもそういう書き方をしてあるものもあるんですが、そうでないものもある。きちっと統一性を持って書かれている文書もございますので、もし猫以外で使用することがないのであれば、ここは「対象動物」でなくて、「猫以外に使用しない」とか、あるいは使用者に対する注意として、「使用後、動物の被毛が」というところは「猫の被毛が」というふうに、明確に統一性を持たせたほうが、私はいいと思うんです。その2点をお伺いしたい。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。まず、犬での毒性についての御質問です。

○事務局 犬で、血色素の減少の理由は不明でございます。

○赤堀部会長 それに関連して、私からも質問させていただこうかなと思ったんですが、ラットで急性毒性が極めて低いですね。5000mg/kg 以上。これは、懸濁するのに CMC を使っている。CMC を使いますと、しばしば毒性が減弱されてくるものもありまして、これをもとに犬での投与量を決めて3カ月間の経口投与をしたら、当初の60mg/kg では動物が強い毒性が出てきたので、途中から40mg/kg に量を減らした。さらにそれでも57日か59日だったでしょうか、動物は死んだと。したがって、毒性がかなり強く出てきているということが一つ気になる。それに合わせての御質問だと思います。

それから、30mg/kg では同じようにMCHCの減少が見られたけれども、用量相関はなかったからということで、それは毒性学的な有意義な差ではないというふうに結論されておりますが、40mg/kg や60mg/kg では出てきて30mg/kg でも出ているのに、なぜ用量相関がないという結論になっているのかということも合わせて、もしわからなければ今の追加質問の中でお答えいただけるとありがたいと思うんです。

○事務局 とりあえず、先ほどの使用上の注意のところの御説明を。

○赤堀部会長 わかりました。もう一点は、対象動物ではなくて猫とすべきだろうということでした。

○事務局 はい。使用上の注意の記載につきましては、当方から事務連絡として使用上の注意の記載例を出させていただいております。それについて、以前、対象動物に対する注意につきましては、対象動物が限定されている場合にはその動物の名前を書いて、例えば猫に対する注意、犬に対する注意、あるいは複数の動物に使うようなものについては対象動物に対する注意というような記載ぶりになっております。

ただ、ほかの場所については依然として対象動物という文言が残っておりますので、今回はそれに基づいて記載されたものであるということでございます。

○赤堀部会長 答えになっておりますか。

○中川委員 そのことについてお尋ねをしたのは、統一性の問題もありますが、犬での副反応的

な低色素性の貧血が起こるということであれば、ここには注意として「犬には絶対使用しないように」と、それが頻繁に起こるということが明確に書かれているので、それだったら絶対に犬には使用しないということを入れなければいけない。それを含めて、対象動物を猫と限るのであれば猫にしてほしいという要望であります。

○赤堀部会長 いかがでしょうか。もし事務局レベルでお答えできないとなれば、調査会でもう一度検討していただくということになろうかと思うんですが。

○中川委員 これは獣医師が販売しなければいけないものではないですよ。一般薬でしょう。

○事務局 現在のところ、一応要指示薬とはしない予定ですけれども。

○中川委員 しないんですよ。ということは、獣医師以外でも扱えるということですね。

○事務局 そうですね。

○中川委員 そうなると、使用上の注意は極めて厳しく書かないと、猫に効くのなら犬にも効くだろうと思う人も出てくるかもしれない。また用量依存性がないということであれば、低用量でも犬に使ったら出るという可能性もあるわけですね。その辺がすごく心配な要因です。そのことが能書に書かれていることで、「万が一副作用が出た場合は獣医師に見せること」という注意書きは、獣医師はそれをその段階で初めて見るかもしれませんがね。そのときに、「犬では低色素性の貧血が起こることがある」と書かれていれば、まず貧血が起こっていないかどうか確認すると思うんです。その辺の親切さというか、安全性を担保されるような文言で指示書を書いていただかないといけないのではないかというのが私の考えです。

○赤堀部会長 事務局としては従来の対応をしたいということで、対象動物でもいいだろうという発言がありました。そのほかの委員の先生方、いかがでしょうか。

和田先生、調査会の座長として。

○和田委員 貧血のところは調査会でも指摘をして、明らかにこういう変化が出ているのをきちんと説明してくださいという対応をしておりました。犬での反復性投与試験のところで何点か出ておりましたので、さらにこれは赤血球指数で出していますので、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットと合わせてきちんと整理をするようにということで質問とか対応をお願いしております。

○赤堀部会長 それに対して中川委員のほうから、使用上の注意で、対象動物ではなくて、データを見る限り猫に限定され使われるんだから、猫以外で使ってはいけないという形の書き方のほうがいいのではないだろうかという御意見をいただいたんです。

それに対しては。

○和田委員 おっしゃるとおり、これはもう猫だけということですから、その指示のところでは「対象動物は猫のみ」としたほうがいい。猫ノミそのものは犬にもいますので、そういうことで実際に使う人たちが間違えることはありますので、対象動物として猫だけにしたほうがよろしいと思います。

○赤堀部会長 わかりました。座長のほうはそういうふうに訂正したほうがいいだろうということですが、事務局、よろしいでしょうか。

○事務局 本剤の使用は基本的には猫のみということで、それはこちらに書いてあるように、対象動物以外には使用しないことということで担保されているのではないかと事務局は考えております。

あと、犬に関してですが、現在これの犬用が申請されております。その関係もありますので、本剤については基本的には対象動物以外に使用しないということがありますので、犬には使用しないということにはなるのですが。

○赤堀部会長 中川先生、どう……。

○中川委員 もう一点そのことで心配を。副反応については詳しく説明し、犬に対して問題があることを明記してほしいという要望は、犬と猫を両方同じ場所で飼っている人が最近非常に多いんです。そして、猫の肩甲部皮下にノミがいるからと滴下する。そうすると、先ほど和田先生がおっしゃられたように、現在犬にいるノミはほとんど猫ノミなんですよ。ですから、同じ家で飼っていれば、猫が外へ出てノミを寄生させて帰ってくるとあっという間に家の中でふえますから、そうすると飼っている犬にも全部行ってしまうわけです。そこで、猫の忌避剤としてこれを手に入れた飼い主が、能書を読みながら「犬にも使ったら効くだろう」と簡単に使ってしまうリスクがある。そこで犬に使っても全然問題ないのなら別にいいのですが、そこでそういう副反応が、特に血液上の副反応が出るということは、やっぱり能書に「犬に使うとこういう形の副反応が出るのだ」ということを明記しておいていただかないと、飼い主が獣医師のところに行ったときに、獣医師が何の情報もないとわかりにくいということを含めてお願いをしたわけです。

○赤堀部会長 事務局にこれ以上お伺いするのは酷なことかもしれません。

○事務局 基本的には猫の製剤ですので猫以外のことを書くということはないんですが、犬に使用した場合にはこういう現象があるということについての記載は可能ではないかと考えておりますので、それについては追加をさせるように。

○赤堀部会長 「犬について記載しなさい」と言っている発言ではなくて、対象を「対象動物」としないで、猫だけに認められたものであるから、「猫以外には使わないように」という使用上の注意にしたほうがいいたろうという御指摘です。

それに対して、調査会の座長も、それには特に異存がないということです。

○事務局 では、それについてはそのように整備をさせていただくことにしたいと思います。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それからもう一点、私のほうから、毒薬、劇薬に指定しないというふうにお話がありました。が、原体を使ったデータはCMCで懸濁液にして投与して、そのデータでLD<sub>50</sub>が5000mg/kg以上だから毒性がないということで毒薬、劇薬にしないということですが、このスポット製剤の急性毒性のデータはありますか。もしそのデータに基づいてこの製剤を毒薬、劇薬に指定しないということならわかるんですが。

○事務局 製剤の経皮投与でも……。

○赤堀部会長 経皮は毒性が全然違ってきますから、経口投与であってほしい。

○事務局 それは86ページの6-4、6-5ということで、本製剤を用いましたラットの急性経口の毒性試験と、ウサギの経皮の急性毒性の試験を添付しております。その中で、いずれもLD<sub>50</sub>については5000mg/kg以上という結果になってございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。

小川先生、お願いします。

○小川委員 よくわからないので質問いたします。効力を裏づける試験というのが113ページ以降に出てきますが、その中で、○○○処方と○○○処方と、2つの処方と比較して、効果ではお互いにそれほど差はないと思うのですが、有効性のところで初めてこの書き方が出てきてそれ以前のところに出てこないのです。そもそもこの処方の違いを説明していただけませんか。

○事務局 それについては指摘事項で対応しております。黄色い第1回の指摘事項と書かれたタグの15ページ目でございます。

○事務局 それで、その次の資料の別紙の34というところをご覧いただきたいんですが……。

○赤堀部会長 何色でしょうか。

○事務局 1回目指摘事項回答の次の緑色の別紙の1~39というところの、上から青、オレンジ、黄色、緑の、緑のところの別紙34です。

○赤堀部会長 右肩に別紙34と出ております。

○事務局 そうです。右上のほうに別紙34と書いてあります。こちらに処方が書いてあります。

○小川委員 わからなかったのは、そのSpot-on製剤の中にこれらがどちらかの処方に入っているという意味ですか。

○事務局 最初は○○○処方でやっていたんですが、成分の中で都合が悪いものがあつたので、別のことが記載された。

○小川委員 これは途中で変えたという意味ですよね。気になるのは、その前の安定性とか、毒性の試験のときにはどうだったのかなと思って。後の変えたほうの○○○処方でデータがとられているのでしょうか。

○事務局 先ほどの1回目の指摘事項回答の72番の中に、本製剤開発の初期の段階では○○○を用いた○○○処方の製剤で評価したんですが、○○○は内分泌物質攪乱作用の疑いがあつたので、機能的に同様な界面活性剤である○○○処方に変更しているということになっています。両界面活性剤の処方量は同一で、両処方製剤の物理・化学的性質、安定性が同等であることは確認されている。その有効性については、10-2に示す比較試験において同等であることを確認していますということになっています。

○小川委員 毒性とか安定性は差がないということで、どちらでやったかはどこにも書いていないように思ったのです。

○事務局 開発の初期段階だけなので、毒性のほうについては多分としか言いようがないんですが、その辺は確認が必要かもしれないんですが、安定性のほうは後の処方でやっております。

○小川委員 それでよいかという判断だと思うのですが……。

○赤堀部会長 その件に関しましては、ほかの先生方で何かコメントいただけますか。

調査会ではこれは出なかったんですね。

○和田委員 出ませんでした。

○赤堀部会長 そうしますと、これは結論に影響は出るものではないので、事務局から後で調べていただいて、委員の先生方に御報告いただくということでもよろしいでしょうか。

○小川委員 差がないということであれば、それで問題ないと思います。

○事務局 わかりました。申請者に確認いたしまして、御報告させていただきたいと思います。

○赤堀部会長 もし差があるということであればまた少し議論が必要かもしれないということですが、その結果を見て部会長として判断させていただきたいと思います。

それから、私のほうで大変恐縮ですが、先ほどの製剤の急性毒性試験の中で、20%の製剤を投与した。5000mg/kg ですよ。この 5000mg/kg というのは、製剤で 5000mg/kg でなくて、有効成分として 5000mg/kg ということになるわけですね。

○事務局 そうですね。

○赤堀部会長 そうしますと、ラットに 25mL 投与することになるんですが、それほど投与できるんでしょうか。これもどういう意味なのか、併せてお調べいただくということでもよろしいでしょうか。

○事務局 わかりました。それも申請者に確認させていただきます。

○赤堀部会長 製剤を 5000mg/kg 以上投与しても死なない……/kg ですか。そうしますと……結構です。わかりました。ありがとうございました。

先ほどの小川委員の件につきましてはよろしく願いいたします。

○事務局 わかりました。

○赤堀部会長 そのほか、いかがでしょうか。

それでは、小川委員からの御質問に対しては、特に結果に影響を与えるものでもないということで、④プロメリス キャット、プロメリス キャット FDAH 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について、一応事務局案を了承したということでもよろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。それでは、条件が一つ出ましたので、それについては、先ほどのアルコールエトキシレート処方について、毒性試験でどちらを使ったかということでもよろしいでしょうか。

○赤堀部会長 そして、同じであるかどうかということ。

○事務局 毒性試験についてどちらを使ったデータかということと、差がないのかということを経理者に確認をさせるということを条件にいたしまして、本製剤については承認を可ということで、薬事分科会に報告させていただきたいと思います。

なお、再審査期間につきましては、新有効成分含有動物用医薬品ということで、6年といた

しまして劇毒薬には指定しないということとさせていただきます。

ありがとうございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

次に進むことになりますが、2時間半以上審議しておりますので、10分ほど休憩をとらせていただきたいと思います。

〔暫時休憩〕

⑤エプリネックス トピカル（メリアル・ジャパン株式会社）

○赤堀部会長 それでは再開させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の⑤のエプリネックス トピカル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についてです。和田先生、お願いいたします。

○和田委員 エプリネックス トピカルはメリアル・ジャパン株式会社から製造販売承認申請されたエプリノメクチンを有効成分とし、牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除を効能とするものです。本製剤は、平成20年5月16日に開催された動物用一般医薬品調査会及び同年6月4日に開催された残留問題調査会において事前の審議を終了し、本部会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年となります。

詳細につきましては、事務局から説明があります。お願いします。

○事務局 それでは、事前に配付させていただきました赤で No. 5 と書かれた資料を御用意ください。また、6月4日に開催されました残留調査会の結果を受けて修正がなされましたものは、当日配付資料の No. 14 の 1～3 となっております。

No. 5 の資料の「申請書」と書かれた青いタグをお開きください。本品はメリアル・ジャパン株式会社から平成19年3月30日付で製造販売承認申請されたエプリネックス トピカルでございます。エプリノメクチンを主剤とする牛用の液剤でございまして、効能・効果は牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除でございます。

それでは、詳細につきまして、オレンジのタグの「概要」に沿って御説明させていただきます。1－1の「起源又は開発の経緯」に関する資料をご覧ください。エプリノメクチンは、アベルメクチン B1a 及び B1b を出発原料とし、アベルメクチン類系化合物に分類されています。エプリノメクチン B1a が主成分であり、エプリノメクチン中の 90%以上を占めております。

作用機序は無脊椎寄生虫の筋肉及び神経細胞に存在するグルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルに選択的に高い親和性をもって結合し、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋肉細胞に過分極を生じることにより、寄生虫の麻痺と殺滅作用をもたらすと考えられています。

また、エプリノメクチンは、イベルメクチンの有する内部・外部寄生虫に対するスペクトラムの広い有効性と対象動物に対する安全性に加えて、イベルメクチンの欠点であった乳汁への移行を抑えることも目的として開発されてきました。1－7ページにありますように、本剤は





認した資料となっております。

10－178 ページからが、エプリノメクチン 500  $\mu$ g/kgの用量での牛に寄生する内部寄生虫の持続性を確認した試験です。地理的に異なった環境で6試験を実施し、投薬後少なくとも7日に人工寄生させた寄生虫に対して、減少率97%以上の有効性が認められております。

12－36 ページがエプリノメクチンの吸収、分布、代謝及び排泄に関する総括となっております。エプリノメクチンは外用投薬後ゆっくりと吸収され、投与後2日～5日で最高血中濃度に達し、またバイオアベイラビリティは約29.1%と算出されています。

エプリノメクチンの牛の組織への分布は、投薬7日後に最も高く、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉の順に高くなります。また、エプリノメクチンは血漿たん白率が99.29%以上と非常に高いこと、乳汁への移行がきわめて低く、投与後14日までに乳汁中に移行したエプリノメクチンは投与量の0.32%以下を占めるにすぎませんでした。

代謝は牛においては極めてわずかであり、ほとんどが未変化体のまま糞中に排泄されることが明らかにされています。

排泄につきましても、エプリノメクチンは生体内ではほとんど変化せず、主に糞中から排泄されます。エプリノメクチンの投与量に対する糞排泄量は15.6～19.35%で、尿中排泄率0.45%を大きく上回りました。

14－1 からが臨床試験の資料です。臨床試験は、内部寄生虫、外部寄生虫合わせて国内4試験、国外22試験実施しております。まず内部寄生虫についてです。総線虫卵の減少率は投薬2週間後で国内では95%、国外では20試験のうち17試験で94%以上の有効性が確認されました。ネマトジルスについては、虫卵の減少率が国内では100%、国外でも3試験中2試験で100%でした。牛鞭虫については、投薬2週間で虫卵減少率100%、牛肺虫については投薬2週間後の幼虫の減少率99%以上、オステルターグ胃虫、クーペリア、毛様線虫、牛鉤虫の虫卵数及び牛肺虫の幼虫数の減少率についても96%でした。

次に、外部寄生虫についてです。食皮ヒゼンダニに対しては、投薬8週間後まで完全に駆除しているという成績が得られています。牛ホソジラミに対しては、国内試験では1回の投与により投薬4週間後まで、国外試験では投薬3週間後まで完全に駆除する成績が得られました。ハジラミにおいても、投薬4週間後までウシハジラミを完全に駆除するデータが示されています。いずれの試験においても、投薬に起因する有害事象は認められておりません。

15－1 からが残留試験となります。残留試験は、可食組織残留試験2試験、乳汁残留試験2試験ともに、エプリノメクチンB1aを指標としております。可食組織残留試験においては、肝臓で最も高濃度の残留が認められました。統計学的解析により休薬期間を推定したところ、国内試験では肝臓で20日、国外試験では肝臓で16日と推定されていることから、休薬期間として20日を設定しました。乳汁中残留試験においては、投薬後のいずれの搾乳時点においても残留基準値以下であったことから休薬期間は設定しておりません。

次に、本剤の毒劇薬の指定についてでございますが、6－1からの急性毒性のところで御説明しましたように、原体ではLD<sub>50</sub>が経口で300mg/kg以下、腹腔内投与で100mg/kg以下であるこ

とから、成分としては劇薬となりますが、製剤としてはLD<sub>50</sub>が5000mg/kg以上であることから、毒劇薬の指定の必要はないと考えております。

最初に戻っていただきまして、審議経過票をご覧ください。表紙をめくってすぐのところにもございますが、本日配付資料のNo. 14-1にもございます。審議経過票の7の欄に示しますように、「本申請につきましては平成20年5月16日の動物用一般医薬品調査会、平成20年6月4日の動物用医薬品残留問題調査会で御審議をいただきまして、いずれも事前の調査審議を終了し、本部会に上程して差し支えない」とされております。「本成分は劇薬に指定するが、製剤は毒劇薬に指定しないこととする。また、新有効成分含有動物用医薬品であるため再審査期間は6年とする」とされております。

以上でございます。御審議のほどをよろしくお願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。いかがでしょうか。

それでは、特にないようですので、⑤エプリネックス トピカル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について、事務局案を了承したこととさせていただきます。

○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年間とし、毒劇薬には指定しないこととします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

## (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

### <動物用一般医薬品調査会関係>

○赤堀部会長 それでは、審議事項の(2)になりますが、(3)が今御承認いただきましたエプリネックス トピカルについての内容になっておりますので、(2)と(3)を入れかえさせていただきます。審議事項(3) 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、事務局から御説明いただきます。

○事務局 それでは、当日配付させていただきました黒でNo. 11 と押された両面印刷の1枚紙の資料を御用意ください。使用規制省令の一部改正案でございます。先ほどのエプリネックス トピカルを承認するに当たって、使用規制省令の新しい各条を設けるというものでございます。具体的には、資料裏側を見ますと新旧対照表がございまして、現在既に規定されていますエチプロストントロメタミンを有効成分とする注射剤とエリスロマイシンを有効成分とする飼料添加剤の間に、このアンダーラインの部分を追加するというものでございます。

医薬品の項に「エプリノメクチンを有効成分とする外皮塗布剤」を入れまして、使用対象動物は牛、用法及び用量は「1日量として体重1kg当たり500μg以下の量を背に塗布すること」。使用禁止期間につきましては、「食用に供するためにと殺する前20日間」というものでございます。

以上、よろしく御審議のほど、お願いいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、ただいま御説明いただきましたが、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。

それでは、特にないようですので（３）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、御了承いただいたものとさせていただきます。

○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。

### （３）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＞

○赤堀部会長 それでは、続きまして（２）に戻りまして、動物用生物学的製剤基準の一部改正について、御審議願いたいと思います。事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 当日配付資料の黒の No. 10 を御用意ください。今般の動物用生物学的製剤基準の改正でございますが、これは既承認の製剤がございまして、製剤規準が規定されておりますが、既承認製剤に対する後発品の承認のために改正が必要なものでございます。

それでは、新旧対照表に基づいて御説明いたします。９ページをご覧くださいと思います。まず、トリニューモウイルス感染症生ワクチンの基準でございます。こちらの表の右側が現行、左側が改正案という形になっております。

本改正につきましては、株式会社インターベットから申請されましたノビリス APV の承認に伴うものでございます。トリニューモウイルスにつきましては、従来七面鳥鼻気管炎ウイルスと鶏由来のトリニューモウイルスがございまして、従来ウイルスの種ごとに試験法について規定しておりました。しかしながら、今般申請されました製剤につきましては、鶏由来のトリニューモウイルスを主剤としておるのですが、試験法については七面鳥鼻気管炎ウイルスの方法を使っているために、改正の必要があるというものでございます。

具体的には次の 10 ページ目をご覧くださいと思います。こちらの 3.2. の真ん中ほど、「原液の試験」がございしますが、その中の 3.2.2 「ウイルス含有量試験」がございします。従来は七面鳥鼻気管炎ウイルスの試験といたしまして鶏胚の初代細胞を使用した試験、トリニューモウイルスの試験として Vero 細胞を使用した試験が規定されておりましたが、これについて、方法を改めまして、使用する細胞ごとに分ける記載に変更しております。

同様の修正が次の 11 ページ目の 3.3.7 の「小分製品のウイルス含有量試験」についてもなされておまして、その次の 3.3.8 の「安全試験」及び 3.3.9 の「力価試験」についても、ウイルスごとの試験項目から使用する細胞あるいは卵、試験方法による記載にするという改正になっております。

また 13 ページは、付記のところで、七面鳥鼻気管炎ウイルスに対する血清について、従来「弱毒」という文言が入っていなかったということ、また「製造用株」という文言を付記 3 及び次

の付記4で削除するという改正を行っております。

次に24ページをご覧くださいと思います。マレック病（マレック病ウイルス2型・七面鳥ヘルペスウイルス）・鶏痘混合生ワクチンでございます。これにつきましては、株式会社ゲンコーポレーションより申請されましたイノボ鶏痘2価MDワクチン（H+S）の承認に伴う改正でございます。この中の鶏痘ウイルスは、従来発育鶏卵を用いて製造されておりましたが、今般、製剤が培養細胞を用いて製造するというものでございますので、基準の改正が必要になったというものでございます。

具体的な改正の箇所については、24ページ目の「定義」のところに、改正案のほうで鶏痘ウイルスを増殖するものとして「培養細胞」という規定を追加しているところでございます。

その他25ページの鶏痘ウイルスの2.1.3.3の「継代及び保存」の項の部分、それから同じページ2.2.3の「鶏痘ウイルス」の製造用材料。それから、2.3.3の「鶏痘ウイルス原液」の製造方法のところにも、培養細胞に対する規定を加えさせていただいております。

次、26ページ目においても、試験法として「培養細胞又は発育鶏卵の実験」ということで、その下のほうの3.1.1.2で、「鶏痘ウイルス培養細胞の試験」という規定を追加しております。また、27ページの3.2.2で、「鶏痘ウイルス原液の試験」というところについても、培養細胞を使用する鶏痘ウイルス含有量試験法が追加されているというものでございます。

次の28ページ目の3.3.8の「抗血清品のウイルス含有量試験」のところでございますが、こちらの3.3.8.2の鶏痘ウイルスの培養細胞を使用した場合の新しいウイルス含有量規格値が追加されるという改正になってございます。

次、34ページをご覧くださいと思います。34ページのマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチンでございます。これは株式会社科学飼料研究所よりオイルバスターMGという製剤が申請されたことによる改正でございます。

具体的には、35ページにございますが、従来、3.3の「原液の試験」として、3.3.2の「総菌数試験」というのを規定しておりました。これについては、今回申請された製剤ではこの項目がなくて、また通常培養菌液の試験のときにこの総菌数の試験を行っておりますので、これは特段記載する必要はないという部分がございますので、ここを削除するという改正でございます。また、36ページに従来有効期間の記載としておりましたところ、一番上の文が従来「特に承認されたもの」としておりましたが、そこは先の記載方法に合わせるということで、「農林水産大臣が特に認めた場合には」という形に整備した改正でございます。

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。

○赤堀部会長　ありがとうございました。

それでは、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。いかがでしょうか。

特にないようですので、（2）動物用生物学的製剤基準の一部改正について、御了承いただいたものとさせていただきますとよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。

○事務局　ありがとうございます。本件につきましては、原案どおり薬事分科会に報告させてい

たきます。

## 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＞

ヨーネスクリーニング・プルキエ（株式会社 微生物化学研究所）

○赤堀部会長 それでは、これで審議事項が終わりましたので、報告事項に移らせていただきます。まず(1)の動物用体外診断用医薬品の承認の可否についてです。事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 事前にお送りいたしました赤のNo. 6の資料をご覧いただきたいと思います。

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。本キットにつきましては、株式会社微生物化学研究所より申請されましたヨーネスクリーニング・プルキエでございます。このヨーネ診断用のELISAキットといたしましては、既に共立製薬よりヨーネライザⅡという、2回測って確定診断に用いるというキットが承認されております。このキットと測定項目または原理については同じものでございますが、ヨーネ病は防疫上非常に重要な疾病であるということで、平成20年5月8日の動物用生物学的製剤調査会で御審議されて、御了承いただいたものでございます。

成分・分量は別紙1にございますように、マイコバクテリウム・アビウム亜種アビウムの18株の抽出抗原を構造化したプレートの主剤としたもので、その他試料希釈の吸収液であるとか、2次抗体液であるとか、洗浄液、発色液等について構成されているというものでございます。使用方法是別紙2のと通りのELISA法を行うというものでございます。

審議経過票に戻っていただきまして、本製剤の効能・効果、使用目的は牛血清中のヨーネ菌に対する抗体の予備的検出ということで、スクリーニングに用いる製剤として承認されているところでございます。なお、本キットにつきましては5月21日付で既に承認されております。また、本キットをヨーネ病のスクリーニング検査に使用するためには、家畜伝染病予防法施行規則の別表の改正が必要となりますので、現在その手続を動物衛生課で進めているところでございます。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方から御質問、御意見等ございますか。

どうぞ、村上先生。

○村上委員 一つだけ教えてください。経過票の7番のところ、「概要書の記述を適切な記載に修正した」。これは具体的にはどのように修正されたのですか。結論だけで結構です。

○事務局 これについては、この不活化ウイルスワクチンの接種の影響を受けないという限定的な書き方ではなくて、もともとヨーネライザⅡのほうで、ワクチンを打たれた牛血清で非特異

反応が出るという現象がございました。それについて本キットでも確認したということですが、この記載ぶりですとあらゆる不活化ワクチンが大丈夫というような書き方ですが、調べたワクチンは一部でございますので、限定されたワクチンについては影響がないことを確認しているという記載にしているという修正でございます。

○赤堀部会長 よろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

そのほか、いかがでしょうか。

それでは、そのほか特段の御質問、御意見等ないようですので、(1) 動物用体外診断用医薬品の承認の可否について、事務局案を御了解いただいたということにさせていただきたいと思えます。

○事務局 ありがとうございます。

## (2) 動物用医薬品の再評価について

### <動物用医薬品再評価調査会関係>

セラメクチン、ラチデクチン

○赤堀部会長 それでは、続きまして報告事項の(2)になりますが、動物用医薬品の再評価についてです。セラメクチン、ラチデクチン等についてですが、事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、事前に配付させていただきました赤の No. 7 の資料をお手元に御用意ください。5月9日に開催されました動物用医薬品再評価調査会でのセラメクチンとラチデクチンの再評価の結果について報告させていただきます。

資料は経緯等についてたくさんつけさせていただいておりますが、説明は一番最後の145ページをもってさせていただきます。こちらの再評価の経緯ですが、まず上の〈情報〉と書かれてあるところに概要を示しておりますが、平成16年度から犬用のイベルメクチン製剤についての再評価の審議を続けておりまして、今年の2月にその件につきましては終了いたしました。その審議の過程で、昨年19年の11月1日に開催されました再評価調査会において、イベルメクチンに関する審議の際に、イベルメクチンと同系統のアベルメクチン類及びミルベマイシン類の犬用駆虫剤の成分についてもイベルメクチン同様にMDR1遺伝子の変異を有するコリー犬及びその系統の犬種に対する使用上の注意の追記は原則的に必要であるという審議結果となりました。

この審議結果を受けまして、該当する各成分の製造販売業者より新たにMDR1遺伝子の変異を有するコリー犬及びその系統の犬種に対する安全性について資料及び意見が提出され、これについて審議を行いました。

再評価の調査会においては、2月7日と5月9日の2回の審議を経ております。該当する成分ですが、まず1つ目はミルベマイシンオキシム、ラチデクチン、モキシデクチン、それから

セラメクチンの以上の4つです。このうちミルベマイシンオキシムとモキシデクチンにつきましては5月9日の再評価調査会において継続審議となっておりますので、本日は報告いたしません。本日審議結果として終了ということで報告させていただきますのは、ラチデクチンとセラメクチンになります。

まず、審議結果としての対応ですが、セラメクチンから説明させていただきます。セラメクチンですが、まず1点目の考慮事項といたしまして、対象製剤の使用成績等調査では、シェトランドシープドッグなどのコリー系統の犬種 24 頭を含むすべての調査犬において神経毒性に関する副作用は認められず、またセラメクチンに関しては現在のところコリー犬及びその系統の犬種に対する神経毒性の報告等がないこと。2点目といたしまして、対象製剤は経皮投与剤であることから、経口投与とは異なり、過量に投与されるおそれはほとんどないこと。

以上のことから、コリー犬及びその系統の犬種について、承認された用法・用量を厳守する限りは神経毒性を示す可能性は低いと考えられるが、誤って経口摂取した場合は血漿中の濃度が経皮投与した場合に比べ上昇することから、注意喚起が必要であると考えられました。既に使用上の注意には犬になめさせないようにすること旨の注意が記載されていますが、使用者に対してさらなる注意を促すため、【その他の注意】の個所に「アベルメクチン系薬剤において、コリー犬及びその系統の犬種に対し、経口投与した場合、神経毒性を示すおそれがあるという報告がある」旨追記し、再評価指定しないが、今後とも同様の情報収集に努めることとするという対応とされました。

続きましてラチデクチンですが、こちらにつきましては審議の途中、平成20年4月25日にこの対象製剤ライフナールというものがございましたが、これにつきましては製造販売承認の整理届けが提出されまして、現在は存在しない製剤です。したがって、再評価の対象とはなりませんので、本成分についての再評価はこれで終了することになりました。

以上が5月9日の再評価調査会の審議結果でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方、御質問ございますか。

お願いいたします。

○中川委員 コリー犬及びその系統の犬種に対する神経毒性の報告がないということはセラメクチンで出ていますが、一般的に使用する側の立場の獣医師にとっては、こういう犬種には極力避けて使用していないので、副作用報告が出にくいということを前提に考えておいていただきたいと思います。

○赤堀部会長 事務局、よろしいでしょうか。

○事務局 実際のところ再審査がつい最近終了したばかりで、その中でもコリー犬又はその系統の犬はいたと思いますが、副作用は起きておりませんし、再審査後も現状では出ておりません。また、今審議中のミルベマイシンとモキシデクチンにつきましては、そういったMDR1遺伝子の変異がある犬について安全性にイベルメクチン同様に問題があるという報告はありますが、実際にセラメクチンではそのような報告が全くないということで、このように示させていただ

きました。

○赤堀部会長 認識としては中川委員のおっしゃることはごもっともなことだと思うんですが、表現としては事務局案のこういう表現しかできないだろうということで御了解いただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

それでは（２）動物用医薬品の再評価について、事務局の報告を了解させていただきたいと思っています。

○事務局 ありがとうございます。

### （３）動物用医薬品の再審査について

#### ＜水産用医薬品調査会関係＞

##### ①アマリン レンサ（日生研株式会社）

○赤堀部会長 それでは、続きまして（３）の報告事項になりますが、動物用医薬品の再審査についてです。これは水産用医薬品調査会関係と動物用医薬品再評価調査会関係がございますので、分けて御報告いただきたいと思います。

まず水産用医薬品調査会関係のほうから、事務局お願いいたします。

○事務局 事前送付資料赤の８－１を御用意いただければと思います。１枚めくっていただきまして審議経過票ですが、今回御報告いたします製剤はアマリン レンサという製剤、申請者は日生研株式会社です。成分及び分量ですが、本品１バイアル（100mL）中に主剤であるラクトコッカス・ガルビエ TE9501 株不活化菌が総菌数で  $5 \times 10^{12}$  個以上を含有する飼料添加型のワクチンです。用法及び用量ですが、「平均魚体重約 100～400g の健康なぶり属魚類に魚体重 1 kg 当たり 1 日量としてワクチン 0.5mL を飼料に混ぜて 5 日間経口投与する。なお、3 カ月以上の免疫効果を得るためには、初回投与約 3 カ月後、魚体重 1 kg 当たり、1 日量としてワクチン 0.125mL を飼料に混ぜて 5 日間経口投与する」となっております。

効能又は効果ですが、ぶり属魚類の  $\alpha$  溶血性レンサ球菌症の予防となっております。

水産用医薬品調査会の審議結果ですが、本製剤については、申請書の製造方法の記載がわかりづらいという御指摘がありまして、そこを整備することを条件に御了承いただきまして、有効性及び安全性に関する評価に基づき、有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないという審議結果を受けております。申請者の対応ですが、申請書の該当部分について、再審査終了後に記載を整備すると連絡をいただいております。

以上です。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

先ほど御説明いただきましたことにつきまして、先生方のほうで何か御質問、御意見等ございますか。

どうぞ。



○福安委員 （別紙1 使用上の注意（アマリン レンサ）（案）の）2 ページの上から4 行目の（2）の「病気の治療を継続中又は治療後4 日以内の魚には使用しないこと」ということと、相互作用の（1）の「また他の薬剤を使用中又は使用后1 週間以内の魚には使用しない」と。片方は4 日以内、片方は1 週間以内ということで、この辺の関係はどのように解釈すればいいのかなと。

○赤堀部会長 片方は単剤使用、片方は複合といいますか、併用していることに基づく相互作用の危険性があるということの使用上の注意だと思うんですが、事務局、それでいかがでしょうか。

○福安委員 上のほうがはっきり薬剤とは書いていないので、下のほうは薬剤と書いてあるから、その違いだと。そうすると、上のほうは病気の治療を継続中のもの、治療後のものといったらば、薬剤に限らず、薬剤も含まれるんじゃないかというようにとれるんですね。投薬されているものも治療中ではないかというふうにとれるんで。

○赤堀部会長 細かく突き詰めますとそうですね。難しいところがありますね。

○事務局 手元に資料がないのですが、最初に承認されたときに、当然使用上の注意の設定根拠がありますので、そちらを確認させていただいて、矛盾があるようでしたらまた業者に確認して、直すべきところは直させていただくということにさせていただきたいと思います。

その結果についてはまた御報告させていただきたいと思います。

○赤堀部会長 わかりました。それでは、この使用上の注意の記載については、ペンディングということになりますでしょうか。

それでは、次回にただいま質問いただきましたことについて報告させていただくということによろしいでしょうか。

○事務局 事務局のほうで確認して、御報告するようにいたします。

○赤堀部会長 わかりました。よろしくお願いいたします。

そのほか、いかがでしょうか。

それでは、そういうことで次回に報告させていただくということにさせていただきたいと思います。

#### <動物用医薬品再評価調査会関係>

①馬インフルエンザ・日本脳炎・破傷風3 種混合不活化ワクチン“化血研”

（財団法人 化学及血清療法研究所）

②馬フル・日脳・破傷風3 種混合ワクチン“化血研”（財団法人 化学及血清療法研究所）

③日生研 JIT 3 種混合ワクチン（日生研株式会社）

④日生研 JIT 3 種混合ワクチン O 3 （日生研株式会社）

⑤“京都微研”，豚丹毒オイルワクチン（株式会社 微生物化学研究所）

⑥“京都微研”，ニワトリ6 種混合オイルワクチン（株式会社 微生物化学研究所）

⑦ビニューバックス NBES（メリアル・ジャパン株式会社）

⑧ティアローズ（千寿製薬株式会社）

⑨ウロエース錠（あすか製薬株式会社）

酢酸オサテロン

○赤堀部会長 それでは、続きまして同じ（３）ですが、動物用医薬品再評価調査会関係の報告事項になります。事務局、よろしくお願いいたします。

○事務局 それでは、事前に配付させていただきました赤の No. 8－2 の資料を御用意ください。

動物用医薬品の再審査についてですが、５月９日の再評価調査会での審議結果について報告させていただきます。まず、表紙に目次の形をとっておりますが、①～④までの製剤につきましては、いずれも効能・効果を馬インフルエンザ、日本脳炎、破傷風の予防とする製剤でございます。こちらにつきましては、馬インフルエンザの株の変更にかかる承認と再審査の経緯がございますので、それについて説明申し上げた後に、個々の製剤について報告させていただきたいと思います。

それでは、１ページをお開きください。馬のインフルエンザの H3N8 株に関する変更ですが、１ページの中段に書かせていただきましたが、Kentucky 株を Avesta 株に変えた経緯と再審査というところでございます。馬のインフルエンザウイルスの系統についての概略は下の図のとおりでございますが、①と③の馬インフルエンザ株のうち、ヨーロッパ型の株が含まれていない製剤が最初に承認されております。該当する品目名ですが、①が馬インフルエンザ・日本脳炎・破傷風３種混合不活化ワクチン“化血研”でございます。もう一つ、③として日生研馬 JIT ３種混合ワクチンというのがございます。

この馬インフルエンザの株が主剤として３株入っておりますが、そのうちの Kentucky 亜系統の株として Kentucky/1/81 株というものが入っております。この２つの製剤につきましては、承認日が平成 12 年 12 月 8 日となっております。その時点で、再審査の期限として６年間の再審査が過ぎましたので、平成 18 年の 12 月 7 日までが再審査の期限となっております。

この再審査の期間中に、また中段の文章を書いてあるところに戻っていただきますが、これらの既承認製剤ではヨーロッパ型株に対する十分な抗体産生を誘導できないことが明らかとなったため、アメリカ系統の株としては La Plata 株と Kentucky 株が含まれていたわけですが、後者の株をヨーロッパ型の Avesta 株に切りかえた製剤（②と④）が別途、製造販売承認申請されました。②は馬フル・日本脳炎・破傷風３種混合ワクチン“化血研”というもので、④は日生研馬 JIT ３種混合ワクチン O 3 という製剤でございます。

②と④は、①と③の再審査期間中にそれぞれ同等性が確認された上で承認されておりますので、先発品である①と③と同じ再審査期限の指示がなされました。したがって、これら４品目につきましては同時に再審査申請を行いまして、審査及び調査会審議を行うこととなりました。

それでは、個々の製剤についての説明をさせていただきます。２ページをご覧ください。まず①の製剤でございますが、馬インフルエンザ・日本脳炎・破傷風３種混合不活化ワクチン“化

血研”です。申請者は財団法人 化学及血清療法研究所です。

ワクチンの主剤でございますが、今御説明しましたとおり、馬インフルエンザウイルスの不活化されたものがありまして、それが Newmarket 株と Kentucky 株、La Plata 株が含まれております。日本脳炎ウイルスとしては北京-1 株が入っております。また、破傷風に関しましては精製破傷風トキソイドが含まれておりまして、アジュバントとしては水酸化アルミニウムが含まれております。

用法及び用量ですが、ワクチンの 1 mL ずつを約 4 週間隔で 2 回、馬の筋肉内に注射するというものです。効能又は効果は馬インフルエンザ、日本脳炎及び破傷風の予防でございます。

5 月 9 日の再評価調査会での審議結果でございますが、「有効性及び安全性に関する評価に基づき、有用性が認められるものとして動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

続きまして、②の製剤になります。7 ページをお開きください。馬フル・日脳・破傷風 3 種混合ワクチン“化血研”で、申請者は先ほどと同じ財団法人 化学及血清療法研究所でございます。こちらにつきましては、最初に御説明しましたとおり、Kentucky 株を Avesta 株に変えた製剤となっております。その他の主剤につきましては同じものが入っております。アジュバントも同じです。用法及び用量も、先ほど御説明しました先発の製剤と変わりません。効能・効果も同じでございます。

再評価調査会の審議結果でございますが、「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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

続きまして、③の製剤に移らせていただきます。12 ページをお開きください。こちらの製剤、日生研馬 JIT 3 種混合ワクチンです。申請者は日生研株式会社です。成分及び分量ですが、主剤のところについてですが、まず日本脳炎 TC 不活化ワクチン原液です。これは、日本脳炎ウイルスの BMⅢ株が入っております。馬インフルエンザウイルスにつきましては、先ほど説明しました先の先に承認されたほうのものと同じで、Kentucky 株が入っております。破傷風につきましては、破傷風トキソイド原液「日生研」が含まれております。アジュバントは硫酸カリウムアルミニウム十二水和物が含まれております。

用法及び用量ですが、ワクチンの 1 mL ずつを 4 週間隔で 2 回、馬の筋肉内に注射する。効能又は効果は、馬の日本脳炎、インフルエンザ及び破傷風の予防となっております。

こちらの再評価調査会の審議結果ですが、「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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

続きまして、Kentucky 株を Avesta 株に変えた同じ申請者の製剤です。16 ページをお開きください。日生研馬 JIT 3 種混合ワクチン 03 です。主剤の中で異なっているところは、馬インフルエンザの Kentucky 株が Avesta 株に変更されているところです。用法及び用量、効能又は効果は先ほどのワクチンと同じです。

再評価調査会における審議結果ですが、「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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

以上4点が馬インフルエンザ、日本脳炎、破傷風のワクチンに関する報告です。

続きまして、20 ページをお開きください。次は“京都微研”豚丹毒オイルワクチンの再審査です。申請者は株式会社 微生物化学研究所です。こちらは主剤といたしまして、豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原が含まれておりまして、アジュバントとして無水マンニトール・オレイン酸エステル加流動パラフィンが含まれております。

用法及び用量ですが、約 30～50 日齢の豚の頸部筋肉内に 1 mL を注射し、4 週後に 2 回目を注射するというものです。効能又は効果は豚丹毒の予防です。

5 月 9 日の再評価調査会の審議結果ですが、「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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

続きまして、同じく株式会社 微生物化学研究所の製剤で、23 ページをお開きください。鶏のワクチンになります。“京都微研”ニワトリ 6 種混合オイルワクチンです。こちらの主剤ですが、ニューカッスル病ウイルス石井株、鶏伝染性気管支炎ウイルスが 3 種類、ヘモフィルス・パラガリナラム A 型菌、それからヘモフィルス・パラガリナラム C 型菌です。アジュバントといたしましては、無水マンニトール・オレイン酸エステル (AMOE) 加流動パラフィン、スクワランといったものが入っております。

用法及び用量ですが、50 日齢以上の鶏の脚部筋肉内に 0.5 mL を注射するということです。効能又は効果ですが、ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザの予防となっております。

5 月 9 日の再評価調査会の審議結果ですが、「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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

続きまして、また鶏のワクチンですが、26 ページをお開きください。ビニューボックス NBES という製剤です。申請者はメリアル・ジャパン株式会社です。こちらの主剤ですが、ニューカッスル病ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルス、産卵低下症候群-1976 ウイルス、それからトリニューモウイルスが含まれております。アジュバントとしまして流動パラフィン、モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 が含まれております。

用法及び用量ですが、5 週齢以上の種鶏又は採卵鶏に 1 羽当たり 0.3 mL を鶏の脚部筋肉内に注射するというものです。効能又は効果ですが、鶏のニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎及び産卵低下症候群-1976 の予防並びにトリニューモウイルス感染による呼吸器症状の予防です。

5 月 9 日の再評価調査会の審議結果でございますが、「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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

ワクチンの再審査に関しては以上です。

続きまして、一般薬関係に移らせていただきます。30 ページをお開きください。製剤名はティアローズで、申請者は千寿製薬株式会社です。成分及び分量に関しましては、次のページに示させていただきます。主剤としてプラノプロフェンを含んでおります。

また 30 ページに戻っていただきまして、用法及び用量ですが、通常 1 回 1～2 滴、1 日 4 回

点眼する。なお、症状により適宜回数を増減するというものです。効能又は効果ですが、犬の結膜炎、角膜炎、眼瞼炎となっております。

5月9日の再評価調査会の審議結果でございますが、「資料の整備を条件とし、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るものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。その資料整備のことでございますが、32ページをお開きください。こちらに使用上の注意（案）が添付されておりますが、この中段にあります【犬に対する注意】の1.「副作用」（1）の下線を引いてあるところでございます。もともとの使用上の注意の記載ぶりですが、「本剤の投与により、ときに点眼時の刺激感」——「刺激性」ではなくて「刺激感」というふうに記載されておりました。これにつきましては、動物が刺激感を起こしているということは客観的に観察できないことから、客観性のある表記にさせる必要があるという御意見をいただきました。

また、同様の再審査で、パピテインという製剤が過去にございましたが、その再審査におきましても、やはりそういう「刺激感」という客観性に欠ける表記は「刺激性」に直させておりましたので、そのように訂正するように申請者に審議結果を伝えましたところ——30ページにまたお戻りください——資料整備事項のところで「別紙2のとおり」というふうに記載されておりますが、申請者といたしましては「刺激感」ではなく「刺激性」という記載に改めますということで対応しております。再審査後に、ここについては使用上の注意の変更届けを出して変更することにいたします。

続きまして、34ページをお開きください。こちらは酢酸オサテロン・ウロエース錠とございますが、酢酸オサテロンのほうは原体でございます。ウロエース錠というのが製剤名でございます。申請者はあすか製薬株式会社です。こちらの主剤でございますが、酢酸オサテロンを含むものでございまして、用法及び用量としまして、通常体重1kg当たり酢酸オサテロンとして1回0.25～0.5mgを1日1回経口投与するというものです。効能又は効果は、犬の前立腺肥大症が対象となっております。

こちらの再評価調査会の審議結果でございますが、「有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性があるものとし、動物用医薬品等部に報告して差し支えない」とされました。

以上が動物用医薬品に関する再審査の結果の報告でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。ただいま御報告いただきましたが、御質問等ございますか。

1点教えていただけますか。26ページですが、ビニューボックス NBES の効能又は効果のところで、「呼吸器症状の予防」というものはどういうことか教えていただけるとありがたいんですが。「発症の予防」ならわかりやすいし、「症状の軽減」でもわかりやすいと思うんですが、「症状の予防」というのは。

○事務局 意図するところは、発症を予防するという意味合いです。表現がよろしくないんですが、多分ほかの同種同効のワクチンも同じような表現になっているかと思うんですが。

○事務局 本日御審議いただいた製剤の類似する製剤の対照表のところにも、やはり同様の書き

ぶりがあるんです。本当だったら、「症状の予防」というのは余り適切では……。

○事務局 確かに、「症状の軽減」という効能・効果の書きぶりもワクチンにはありますし、いわゆる感染予防という意味合いでの予防という書きぶり、いろいろあると思うんですが、この場合は明らかに発症を予防するという意味合いです。確かに文言は適切さに一部欠けていたかもしれませんが、今事務局からありましたこともありますので、意味合いとしては発症を予防する、決して感染予防ではないという意味合いだと思います。

○赤堀部会長 よくわかりました。次回のときにでも、適切な表現にしてくださるということで。もう1回再審査があるんですね。それはもうないんですか。

○事務局 類似の表現をされているものもあるかもしれませんので、今後そういったことを調べて、適切な書きぶりになるように調整していきたいと思います。

○赤堀部会長 それで結構でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、そのほかに特にございませんか。

ないようですので、(3)の動物用医薬品再評価調査会関係の報告事項を了解したことにさせていただきますと思います。

○事務局 ありがとうございます。

#### (4) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

○赤堀部会長 それでは、報告事項の(4)になりますが、「動物用医薬品の諮問・承認状況について」、簡単に御説明いただけますか。

○事務局 それでは、当日配付資料の黒の No. 12 をご覧いただきたいと思います。前回2月27日に開催されました本部会以降の諮問・承認状況でございます。まず、諮問状況でございますが、これについては本日御審議いただいた生物学的製剤3つ、一般薬関係2つについて6月17日付けで諮問されております。

2. の承認状況でございますが、生物学的製剤関係で以前報告または審議いただいたものについて、ご覧のとおり承認されたというものでございます。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

それでは、報告事項もこれで終わりました。

### Ⅲ) その他

#### ①鶏コクシジウム症生ワクチンの承認申請の取り扱いについて

○赤堀部会長 続きまして、その他の項目がございます。①の「鶏コクシジウム症生ワクチンの承認申請の取り扱いについて」、事務局から御説明をお願いいたします。

[illegible][illegible]

取り扱いに対する事務局が考えているものは、この1ページ～4ページまでの中に書いてあるものでございます。結論から申し上げますと、3ページからでございますが、4.「コクシジウム症生ワクチンの承認申請」というところがございますが、現在承認されている株につきましてはいずれも薬剤に対しての感受性株が承認されておるのですが、コクシジウムのワクチンについては、現状で病原性復帰がどうなるかと不明な点も多いということもございますので、そのような高度耐性の株を承認して病原性が復帰した場合には薬剤耐性を持ったものが高度病原性を持つてはびこってしまうということ。あるいは、そのものが病原性復帰しなくても、遺伝子として他のコクシジウムに耐性が移って耐性株が広がっていくおそれもあるということが懸念されますので、基本的には薬剤耐性を有するワクチン株を有効成分といたしますコクシジウムの生ワクチンについては承認を与えないこととしたいということを考えております。

その承認申請のためにコクシジウムの生ワクチンの承認に添付する資料といたしましては、ワクチン株の我が国での指定または承認されている抗コクシジウム剤等に対する耐性に関する資料、それと病原性復帰に関する資料をつけさせることにしたいと考えております。

これらのコクシジウムワクチンにおける薬剤耐性につきましては、この申請資料にデータとして添付するというためには試験法のガイドラインが必要になるということでございます。事務局といたしましては、有識者の先生方にお集まりいただきまして、これまでに3回の鶏コクシジウム症生ワクチンの専門家会議を開催いたしました。

その会議の中で御検討いただいたこの鶏コクシジウム症生ワクチン株の薬剤感受性の評価に対するガイドライン案が、7ページからございます。これについては、コクシジウム生ワクチン株の薬剤耐性についてオーシストの排泄数と腸病変の2項目から評価をしていくというものでございます。供試材料等についてはここに記載されているとおりでございまして、薬剤等については後ほど資料で御説明させていただきたいと思っております。

使用するものとしては、動物用医薬品として承認されたもの、あるいは添加物として認められたものを認められた方法で使用するというものでございます。

8 ページが実施方法でございますが、実施方法としてこのような試験設計を組みまして、オースト数及び腸病変を観察するというものでございます。

9 ページでございますが、この試験の評価の方法というようになってございますが、薬剤投

与後のオーシストの排泄数につきましては、多いか少ないかの2段階で評価するというようにしたいと考えております。この少ない場合といいますのは、「原則としていずれの日にもオーシストの排泄が観察されない場合。ただし、オーシストは排泄されるが、その数が薬剤非投与対照群に比べて明らかに少ないと認められた場合を含むことがある」となっております。

この「明らかに少ない場合」という判断基準としては、一番下の欄外に書いてございますが、基本的に薬剤の感受性株と判断するためにはオーシストの排泄数が1000分の1以下に減少することが望ましいと思われませんが、ポリエーテル系については添加物に入っているようなもので、かなり切れが悪い、効果が緩慢であるということから、データにぶれが出やすいということで、閾値を90%以上の減少と低目に設定するというところでございます。また、動物用医薬品として出ておりますサルファ剤については、効果が生じやすいために99.9%以上の減少、いわゆる1000分の1以下の減少ということで感受性として判断するということになっております。「多い」については、この「少」に該当しない場合を「多い」と判断するということになっております。

腸病変の指数については、こちらにあるように30%以下、31~49%、50%と3段階にクラス分けをするということになっております。これに基づいて、こちらの表2の「判断の基準」というところで耐性感受性について評価をするということになりますが、オーシストの排泄数が少なく腸病変の指数の減少率が31%以上の場合には当該ワクチン株は感受性株であるというふうに判定いたします。

また、オーシスト排泄数、縦軸でございますが、それが少ないけれども腸病変指数の減少が30%以下の場合、あるいはオーシスト排泄数が多くても腸病変指数の減少が50%以上という場合には当該ワクチン株については薬剤の低感受性であるという判定をするということになっております。また、オーシストの排泄数が多くて、腸病変指数が49%以下の場合につきましては、当該ワクチン株は薬剤耐性であるという判断をするということでございます。高度耐性と判断された場合には、この株を含有いたしますワクチンは承認を与えないということになります。

次の10ページをお願いいたします。試験の判定の流れについてあるディシジョンツリーでございます。まず最初に、方法としましてポリエーテル系の抗生物質について評価いたします。ポリエーテル系として使うべき抗生物質につきましては、12ページに添加物の検定合格数を掲載していただいておりますが、その結果から、現在サリノマイシンが一番多く使用されているということがわかっております。

このため、ポリエーテル系につきましては、まずサリノマイシンで感受性についての試験を行うことにしたいと考えております。このサリノマイシンの試験の結果について、先ほどの表2の判定を行いまして×となった場合には当該ワクチン株は耐性菌であるということで、承認が不可ということになります。

また、△と判定された場合には、別のポリエーテル系を選択しまして再度試験を行うということになります。この試験の結果、感受性という判定になりましたら、サルファ剤の評価に移る。だめな場合は承認不可となるということになります。



サルファ剤の試験では、使用する薬剤につきましてはまず申請者が選択をするということでございます。試験を実施いたしまして、先ほどの表2によって○と判定された場合には薬剤感受性株と判定され、それはワクチンとして使用ができるということになります。また、×と判定された場合には、耐性株ということで承認不可になります。また、△と判定された場合には、先ほどと同様に他のサルファ剤を選択しまして、試験を行って、表2で判定をした場合に○になりましたら承認は可ということ。また、×になれば承認は不可ということになります。

また13ページが、先ほどお話ししました株式会社インターベットの耐性を持つ株の申請書についてくるデータについて、先ほどのコクシジウム専門家会議で先ほどの表に基づいて判定されたものでございます。これについては、Aの株についていずれのポリエーテル系でも×ということで、これでは承認は不可という取り扱いになるということでございます。

次の14ページが、現在承認されております日生研株式会社の3混ワクチンとネカトリックスの単味のワクチンのデータに基づいて同様に判定していただいたものでございます。これについて、サリノマイシンについて感受性又は低感受性で、Eの株についてもラサロシドで○ということですので、こういうものであれば承認はできるという形になります。

本案について先般の生物学的製剤調査会におきまして御了承いただきましたので、今般本部会でご説明させていただきました。

今後の対応でございますが、5ページでございますが、まず今回検討しましたガイドライン案について○○○○○○○○○○に示すということで、それに対応を検討してもらおうということをしたいと思います。

また、申請書に必要な資料について、この「薬事法関係事務の取扱いについて」という局長通知が出ておりますので、その中にこのコクシジウム生ワクチンの申請に必要な資料として病原性復帰に関する資料と耐性に関する資料を添付してもらって、これについて耐性を有するようなものについては承認を与えないという文言を追加する改正を行いたいと考えております。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

特段の御意見、ございますか。特にないようですので、本報告については了解したことでさせていただきます。

## ②動物用医薬品等の回収に関する情報について

○赤堀部会長 続きまして、その他の②になりますが、動物用医薬品等の回収に関する情報について、事務局からお願いいたします。

○事務局 事前送付資料のNo.9と書かれた資料をご覧ください。畜水産安全管理課から、平成18年度動物用医薬品等の回収に関する情報について御説明いたします。

薬事法では、承認された動物用医薬品等を動物用医薬品の製造販売業者が回収する際には、回収に着手した際に農林水産大臣にその旨を報告することになっております。農林水産大臣は、

その報告を受けた場合は審議会にその旨を報告するということになっておりますので、その薬事法の条文に基づいて、今回回収に関する情報について報告させていただきます。

1 ページをご覧ください。平成 18 年度の動物用医薬品等の回収状況です。全部で 11 件ございました。そのうち、回収の理由となった主な原因でございますが、「製品の品質不良」や「ラベルの添付ミス」、「異物の混入」等でございます。右側に「うち取扱いにより危害が生じるおそれがあるものの件数」とございますが、これが全部で 5 件ございました。これはそのような製品不良の動物用医薬品を動物に投与することによって危害を生じるおそれのあるものということで 5 件報告されましたので、その 5 件について次のページ以降、簡単ではございますが報告させていただきます。

2 ページをご覧ください。まず 1 例目ですが、カルドメック チュアブル P34 でございます。これは犬の糸状虫の寄生予防や犬回虫及び犬鉤虫の駆除に用いられる薬剤でございます。

回収の理由でございますが、金属片と思われる異物の混入が認められまして、当該ロットのほかの製剤に混入している可能性があったためでございます。仮にその異物の混入した製剤を投与した場合、口腔や消化管を創傷するおそれがございますので、代表的な事例に挙げさせていただきました。

2 つ目の事例でございますが、ビタミン K<sub>3</sub> 注「フジタ」でございます。こちらは、ビタミン K の欠乏症の治療・予防、外科手術時における止血、出血性疾患に用いるものでございます。回収の理由でございますが、製品の一部にメナジオンが析出したロットがございまして、同様のことが同じロットのほかの製品に起こる可能性があったためでございます。仮に結晶が析出した製品を静脈内に投与した場合、析出した結晶が毛細血管等に詰まるおそれございましたので、回収しております。

第 3 番目の事例でございますが、マリンサワー SP30 でございます。こちらは、フグ目魚類の外部寄生虫の駆除、スズキ目魚類の外部寄生虫の駆除に用いるものでございます。こちらはロットの容器に品質不良がございまして、内容液でございます過酸化水素水が漏れる可能性があったため回収しております。

次の 3 ページをご覧ください。第 4 番目の事例でございますが、ジメトキシシン 20% 注「文永堂」でございます。こちらは、牛の細菌性腎盂腎炎、子宮内膜炎、コクシジウム病、乳房炎、そのほか馬、豚、犬、それぞれ記載させていただいております感染症の予防等に用いるものでございます。

回収の理由といたしましては、製剤に浮遊物が混入しておりまして、当該ロットのほかの製品に混入している可能性があったためでございます。こちら、浮遊物が混入しているものを静脈内に投与した場合、毛細血管に詰まるおそれございましたので、ここに書いております。最後の事例でございますが、AD<sub>3</sub>E 注「文永堂」でございます。こちらは、ビタミン A、D、E の補給に用いるものでございます。また、ビタミン A、D、E の欠乏によるそこに書かせていただきました牛・馬・豚・羊・犬・ミンクの運動障害や繁殖障害の予防と治療に用いるものでございます。

こちらの回収の理由は、製剤中のビタミンD<sub>3</sub>の含有量が規格値より少ないために、承認された効能・効果が担保できない可能性があったため、回収したものでございます。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

特段の御発言ございますか。

これは5件のうち2件が文永堂製薬株式会社ですよね。そうしますと、そういうことに対して何か、ただ回収させるだけではなく次の手を打つといいますか……。

○事務局 いいえ、まず原因を追及して、再発防止策を立てないといけませんので、製造段階のどの部分に問題があったのかというのをまず調査いたしまして、製造のある部分が悪かったとして、そこをうまく修正できた段階でこちらに最終的に報告をもらうことになっております。今回、ここで書かせていただきました文永堂製薬株式会社の2剤については、その措置は終了していると。そこまでは当方で確認しております。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

どうぞ。

○事務局 収去検査で品質確保上、不都合が生じたときはまた、引き続き不都合があれば指導していくような状況になっております。

○赤堀部会長 ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。

それでは、本日の審議事項、報告事項等につきましては以上で終わらせていただきたいと思います。そのほか、事務局から何かございますか。

○事務局 特にはございません。

○赤堀部会長 わかりました。

## 5. 次回開催日について

○赤堀部会長 それでは、次回の開催日を決めておかなければなりませんが、事前に事務局から先生方に問い合わせをさせていただきます。日程の調整、大変難しいことは承知しておりますが、事務局から候補日を挙げていただければと思います。よろしくお願いします。

○事務局 事前の御連絡をいただきまして、どうもありがとうございました。

当日配付資料のNo. 16にカレンダーがつけてありますので、そちらを見ながらお聞きください。委員の皆様から御連絡いただきました結果をまとめましたところ、部会長の御出席が可能であり、最も多くの委員が出席可能な日であります8月26日火曜日の午後を開催予定とさせていただきたいと考えておりますが、いかがでしょうか。

○赤堀部会長 いかがでしょうか。第2候補日も挙げておいたほうがよろしいですか。

○事務局 第2候補といたしましては、9月10日水曜日の午後となっております。

○赤堀部会長 では、開催日が近づきましたら、もう一度御出席の先生方の数を調べていただい

て、その2日の中で最も多い日にちに決めさせていただくということでよろしいでしょうか。  
よろしくお願いいたします。

○事務局 それでは、また事前に確認をさせていただきますので、御対応をよろしくお願いいたします。  
します。

## 6. 閉 会

○赤堀部会長 それでは、本日も予定の時刻を1時間以上オーバーいたしまして、進行係として  
先生方に大変御迷惑をおかけいたしました。長い時間にわたる御審議、どうもありがとうございました。  
本日はこれにて閉会します。