

日 時：平成 24 年 11 月 29 日（木）14:00～17:00

場 所：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

池田 秀利

越久田 健

尾崎 博

中込 和哉

七海 朗

西川 秋佳

野上 貞雄

袴塚 高志

濱岡 隆文

廣野 育生

福山 正文

山田 章雄

◎：部会長

農林水産省

畜水産安全管理課

能田 健：課長補佐（薬事審査管理班担当）

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

ほか

目 次

1. 開 会

2. 動物医薬品検査所長挨拶

3. 配布資料の確認等

4. 議 事

I) 審議事項 5

(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 “京都微研” ピッグワイン PRRS2 (株式会社 微生物化学研究所)

② キヤニバック KC-3 (共立製薬株式会社)

<動物用抗菌性物質製剤調査会関係>

③ ザクトラン (Meiji Seika ファルマ株式会社)

(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について 23

<動物用生物学的製剤調査会関係>

① 再審査が終了し動物用生物学的製剤基準の各条を追加するもの

② 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

③ 動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの

(3) 薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する

高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年 12 月 24 日

農林水産省告示第 2217 号）の一部改正について 26

II) 報告事項 28

(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 ヨーネジーン (独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構)

② ヨーネジーン・KS (共立製薬株式会社)

(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について	
III) その他30
(1) 同種の微生物を2価以上含む生ワクチンにおける病原性復帰否定試験について	
(2) 薬事法等の一部を改正する法律案について	
5. 次回開催日等について36
6. 閉会	

1. 開　　会

○明石部会長 それでは、定刻になりましたので動物用医薬品等部会を開催したいと思います。

本日は、赤堀委員、鬼武委員、甲斐委員、下田委員、田村委員、中西委員、岩田委員の7名の先生が御欠席と連絡をいただいております。越久田委員はただいま若干遅れるというお知らせをいただきました。したがって本日の出席委員は13名となる予定になっております。部会開催の定足数に達しております、本部会が成立しております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 初めに、動物医薬品検査所長から御挨拶をいただきます。よろしくお願ひします。

○動物医薬品検査所長 動物用医薬品等部会の委員におかれましては、大変お忙しい中を御出席賜りまして、誠にありがとうございます。

まず初めに、本部会及び調査会の委員の任期につきましては2年と規定されておりまして、来年年明け1月末に改選が予定されているところでございます。多くの委員には引き続き委員をお務めいただけたと聞いておりますので、引き続きどうぞよろしくお願ひしたいと思います。御退任いただく委員におかれましては、今回の部会が最後となりますので、2年間お世話になりましたことにつきまして、心より御礼を申し上げる次第でございます。

御承知のとおり、今月16日に衆議院が解散をされましたけれども、土壇場のその日によく特例公債法案が成立したということでございます。この法案が成立しなかつたがために9月以降、行政経費を50%以下に抑制せよという指示が出ておったわけですけれども、法案が通って、すぐにそれが解除というわけにはいきませんで、年内は抑制したままということで、年明けの1月以降、通常の予算執行になるということでございます。独立行政法人と一部の委員の方に引き続き御迷惑をおかけしますけれども、御理解と御協力を賜りたいと思います。

前回9月の部会以降の当所の取り組みについて、少し御紹介をさせていただきたいと思います。承認申請書の添付資料の英文翻訳の廃止の件ですけれども、昨年5月に一般医薬品につきまして、概要書の作成要領を制定して内容を充実させるということの見返りとしまして、英文翻訳の廃止を施行させていただいてきたところでございます。今年の10月1日付でほかの抗菌性物質製剤、生物学的製剤、魚用の医薬品につきましても英文翻訳を廃止する措置を講じております。委員には一部、御不便をおかけする部分もあるかと思いますが、ぜひ概要書の充実したものをお参考いただきながら、補完をしていただければと考えております。

国際的な対応としましては、御承知のとおり平成22年5月に当所はOIEのコラボレーションセンターに認定をされたわけでございます。今月の12日～16日まで5日間、このOIEのコラボセンターとしての活動の一環といたしまして、韓国、台湾、フィリピン、マレーシ

ア、4カ国から5人の職員を当所に招きまして、ワクチンの検査技術の研修を行うという、アジア地域の研修会を開催しております。

今週ですけれども、26日～30日までの5日間、OECDのGLPオンサイト・エバリュエーション・ビジットという現地評価訪問という仕組みがございます。農林水産省はこの動物用医薬品のほかに農薬と飼料添加物の3つのGLPの適合性調査を行っているわけですが、私たちの査察官がきちんとOECDの基準に合致した査察を行っているかということを今回はカナダとポーランドとオランダの3カ国から3人のインスペクターから構成される評価チームが来ております。

現地で実際に私たちの職員が査察をしている様子を見て、それがちゃんとOECD基準に合致しているかを評価するわけでございます。それが適合していると認められれば、引き続き我が国で実施されたGLP試験のデータがOECD各国で受け入れされることになるわけでございます。きょうは欠席しております岩本技術指導課長を初め、当所のGLP査察官が実際に試験施設で査察をしているところの評価を受けているということでございます。

きょうは3品目の承認についての御審議、動生剤基準あるいは医療機器の告示改正について御審議いただくことになっておりますので、よろしくお願ひいたします。

○明石部会長 どうも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、事務局から資料の確認と、いつもどおりの利益相反についての御説明をよろしくお願いします。

○事務局 それでは、机の上に御用意させていただいておりますが、配布資料一覧に従いまして、資料の確認をさせていただきます。

下のほうですが、事前にお送りしております資料でございますが、赤で資料番号を振っております。

No.1 「“京都微研” ピッグワイン PRRS2」

No.2 「キャニバック KC-3」

No.3 「ザクトラン」

No.4 「動物用生物学的製剤基準の一部改正について」

No.6 「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年12月24日農林水産省告示第2217号）の一部改正について」

No.7 「動物用体外診断用医薬品の承認の可否について」

No.8 「同種の微生物を2価以上含む生ワクチンにおける病原性復帰否定試験について」
以上でございます。

お手元に御用意させていただいております当日配布資料ですが、黒で番号を振っておりま

す。

No. 1 - 1 「“京都微研” ピッグワイン PRRS2 審議経過票（差し替え）」

No. 1 - 2 「“京都微研” ピッグワイン PRRS2 に係る委員からの意見」

No. 6 - 1 「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器(平成 16 年 12 月 24 日農林水産省告示第 2217 号) の一部改正について（差し替え）」

No. 9 「動物用医薬品の諮問・承認状況について」

No.10 「競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員について」

No.11 「議事次第、出欠表、座席表、カレンダー」

No.12 「薬事法等の一部を改正する法律案について」

以上でございます。お手元に不足等がございましたら、お申し出いただけますでしょうか。

○明石部会長 委員の先生方、よろしいですか。

それでは、利益相反をお願いします。

○事務局 それでは、当日配布資料のNo.10 をお手元に御用意ください。事前に委員の先生方には、寄附の受取状況につきましてアンケートをさせていただいております。御協力をありがとうございます。

それでは、本日御審議をいただきます品目につきましての競合品目・競合企業について御説明を申し上げます。

1 ページ、まず 1 つ目でございます。申請品目は “京都微研” ピッグワイン PRRS2、申請年月日は平成 22 年 6 月 17 日、株式会社 微生物化学研究所でございます。

競合品目といたしましては、イングルバック PRRS 生ワクチン、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でございます。

選定理由は「主剤となるウイルスの種類、予防の対象となる疾病が一致する製品であるため」とのことです。

こちらにつきましては、次のページからは申請時資料作成関与委員のリストをつけております。

4 ページ、申請品目キャニバック KC-3、申請年月日は平成 22 年 11 月 30 日、共立製薬株式会社でございます。

競合品目は 3 品目挙げております。“京都微研” キャナインー 9 II、株式会社 微生物化学研究所。バンガードプラス 5 / CV-L、ファイザー株式会社。ノビバック DHPPi、株式会社インターベットでございます。

選定理由といたしましては「効能及び効果の類似性、対象動物の最小適応年齢（月齢）の類似性、並びに 2010 年度売上高より選定した」ということでございます。

以下、3 品目につきまして、その理由が述べられております。

申請資料作成関与委員リストがその後に添付させていただいております。

9 ページ、ザクトランでございます。申請年月日は平成 22 年 9 月 28 日、申請社名は申請

時でございますけれども、明治製菓株式会社でございます。現行では Meiji Seika ファルマ株式会社となっております。

競合品目としては3品目。1つ目は、ミコチル 300 注射液、日本全薬工業株式会社。ミコラル経口液、同じく日本全薬工業株式会社。ドラクシン（ツラスロマイシン）、ファイザー株式会社でございます。

選定理由といたしましては「ミコチル 300 注射液に関しましては、ガミスロマイシンと同様のニューマクロライド系に属する抗菌薬であり、効能・効果も極めて類似する。また、ガミスロマイシンの国内における臨床試験においては、対照薬として選択しており、ガミスロマイシンの競合薬と考えている」ということでございます。

ミコラル経口液は「投与経路は、ガミスロマイシンと異なるが、主成分はチルミコシンでミコチル 300 注射液と同一であることから、有効成分の観点から競合薬と考えている」とのことです。

ドラクシンでございますが「食品安全委員会において審議中の薬剤であり、本邦においても、発売が予定されている。豚用の注視剤ではあり、対象畜種はガミスロマイシン（ザクトラン）と異なるが、有効成分は、ザクトランと同様のアザライドに分類されるマクロライド系抗菌薬で、その有効菌種、薬物動態とのプロファイルは、ガミスロマイシンと極めて類似する。また、海外においては牛への適応も有しております、ガミスロマイシンの競合薬と考えている」とのことです。

以下、資料作成関与委員リストがついております。

続きまして、12 ページには、本日御審議いただきます「動物用生物学的製剤基準の一部改正により影響をうける企業リスト」を挙げております。各改正事項について影響を受ける企業リストがご覧のように挙げられております。

13 ページには、あわせて今回御審議いただきます「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年 12 月 24 日農林水産省告示第 2217 号）の一部改正によって影響を受ける企業」を挙げております。こちらにつきましては、こちらに挙げておりますような 3 社を挙げております。

説明に関しましては、以上でございます。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの事務局の御説明について、御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、ただいまの説明を御了解いただいたものとします。委員の先生方からの申し出状況を御報告いただけますか。

○事務局 委員の先生方からいただきましたアンケートの結果を集計いたしましたところ、本日の審議事項につきまして、審議に参加できない、あるいは議決に加わっていただけない委員の先生はいらっしゃいませんでした。また、リストにございましたが、申請企業からの申

告によりまして、審議品目、審議資料の作成等に関与された委員もいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○明石部会長 ありがとうございました。

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 “京都微研” ピッグワイン PRRS2 (株式会社 微生物化学研究所)

○明石部会長 それでは、議事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」。

まず、動物用生物学的製剤調査会関係として、“京都微研” ピッグワイン PRRS2 について、動物用生物学的製剤調査会の座長である池田先生、御説明をよろしくお願ひします。

○池田委員 “京都微研” ピッグワイン PRRS2 は株式会社 微生物化学研究所から申請された弱毒豚繁殖呼吸器障害症候群ウイルスの○○○を有効成分とする豚用の生ワクチンです。

本製剤は平成 24 年 11 月 2 日に開催された動物用生物学的製剤調査会において事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は新有効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。

○事務局 それでは、事前に配布いたしました赤のNo.1 と本日配布しております黒のNo.1－1 を御用意ください。恐れ入りますが、事前に配布いたしました赤のNo.1 の資料について修正がございますので、審議経過票につきましては、黒のNo.1－1 で説明させていただきたいと思います。

それでは、黒のNo.1－1 審議経過票をご覧ください。本剤は株式会社 微生物化学研究所から製造販売承認されました “京都微研” ピッグワイン PRRS2 でございます。

「4 成分及び分量」でございます。本剤は乾燥ワクチンと溶解用液から構成されておりまして、乾燥ワクチンには弱毒豚繁殖呼吸障害症候群ウイルス、以下、PRRS ウィルスと略しますが、PRRS ウィルス○○○○○が主剤として含まれてございます。

「5 用法及び用量」は、乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、その 2 mL を○～○週齢の豚の筋肉内に注射するものでございます。

「6 効能又は効果」は、豚繁殖呼吸障害症候群ウイルス感染による子豚の生産阻害の軽減となります。PRRS ウィルスに対する生ワクチンといたしましては、既に国内で承認された製剤がございますが、本製剤は既承認の製剤と抗原性が○○○○を含む製剤として申請さ

れどおり、本日、新有効成分含有動物用医薬品として御審議いただくものでございます。

それでは、概要と書かれたタグをめくっていただきまして、概-1 ページをお願いいたします。開発の経緯の記載がございます。ここでは表などの説明はいたしませんが、概略を申し上げますと、PRRS ウィルスは豚の呼吸器病や妊娠豚にあっては死流産を起こすウィルスでございます。本ウィルスによる国内の被害総額は年間 238 億円と推定されてございます。

ウィルスに関してですが、PRRS ウィルスは抗原性及び遺伝子配列の違いから北米で主流を占める北米型とヨーロッパで主流を占めるヨーロッパ型の 2 つの型に大きく分類をされております。国内ではヨーロッパ型の報告もございますが、主に北米型が流行してございます。北米型には、さらに 1 型～5 型までの亜型による分類が知られてございます。国内では 3 亜型が最も多く 60%、続いて 1 亜型が 22% と報告されております。現在、国内で使用されているワクチンは同じ北米型の 2 亜型を弱毒化した生ワクチンのものでございます。そのため申請者は、より有効性の高いワクチンを開発するには、国内で流行が見られる○○○○のウイルスをワクチン株に用いるのが有効であると判断し、開発を行いました。

概-12 ページ、表 8 では、ワクチン株の性状を説明させていただきたいと思います。ワクチン株には○○○○○○が使用されております。上の○○○○○○○でございます。一番下のインゲルバック PRRS 生ワクチンは既存の承認されたワクチンとして、2 亜型でございます。表 8 の実験感染豚血清を用いた○○○○○試験成績が示されておりますが、株間で○○が確認されておらず、抗原性に差があることが示されてございます。

概-22 ページの表 21 は、同居感染性に関する資料になりますが、おとりの豚の同居感染の有無で評価したところ、○○○○○○では 3 頭中 1 頭で同居感染が起こってございます。なお、対照に置いてあります既承認のワクチンでも、3 頭中 2 頭の同居感染性が確認されております。

概-68 ページからは、安全性試験に関する試験でございます。こちらでも表などは御説明いたしませんが、常用量群、100 倍用量群、無処置の対照群で安全性試験が行われております。結果ですが、元気消失、血液生化学的な変化は認められてございますが、いずれも一過性で軽度な変化で、臨床的な問題となる所見ではないと考察されてございます。

概-87 ページの表 91 は、攻撃試験成績がまとめられてございます。最小有効抗原量で免疫し、ワクチン接種後 2～6 週後に○○○○攻撃した群において、血清からのウイルス回収、臨床観察として発熱、元気・食欲の低下、呼吸器症状の発現を確認してございます。血清中からはウイルスが 2 週後のみ回収され、臨床試験では○○○の攻撃時期においても異常は認められてございません。

最後に臨床試験でございます。概-93 ページに表 96「被験動物の割付」がございます。PRRS 陽性農場にて試験群、陽性対照群、こちらは対照薬として国内市販のワクチンになります。そして、陰性対照群の 3 群が設定されてございます。なお、症例 1 の農場は○○○、症例 2 の農場は○○○の汚染農場でございます。

概-101 ページ、表 10-3「症例 1 及び症例 2 を合わせた有効性の評価」をお願いいたします。

事前に設定しておりました判定基準に従い有効性を評価したところ、呼吸器症状の発現率は無効、1日当たりの増体量は有効、出荷日齢については有効、ウイルス分離については有効、抗体の動きから求めた感染防御の評価については有効という結果が得られてございます。

概-102 ページの表 108-3 「症例 1 及び症例 2 を合わせた安全性のまとめ」をお願いいたします。安全性に関しましては、臨床症状として、元気・食欲の低下、下痢、異常呼吸を観察項目としてございます。試験群で 2 頭、陽性対照群で 4 頭において臨床症状を認めておりますが、こちらは陽性対照薬よりも同等以下でございました。また、投与局所に関しては全頭で異常は観察されておりません。

以上の結果から、臨床試験においては被験薬の有効性及び安全性が確認されたと結論されております。

以上が申請製剤の説明になりますが、続きまして、調査会における審議内容を御説明いたします。資料 1-1 の 1 枚紙に戻っていただきまして、審議経過票をお願いいたします。審議経過票の「7 動物用生物学的製剤調査会審議結果」をご覧ください。

まず、本年 5 月 21 日の調査会において、製造用株○○○○○○により病原性状が変化する可能性を明らかとするため、申請製剤を用いた病原性復帰確認試験を実施することと御指摘をいただいております。

このことの背景を御説明いたしますが、原則生ワクチンにあっては、対象動物においてワクチン株を継代した場合に病原性が復帰するかどうかを確認する、この病原性復帰確認試験が求められています。通常、○○○であっても○○○病原性復帰試験が行われておりますが、本剤は○○○○○を含む製剤であることから、○○○が○○○を起こして、病原性を復帰する可能性を想定し、○○○○を○○に接種した場合の病原性復帰確認試験が追加で求められました。この対応について御説明いたします。

申請書の概-57 ページをお願いいたします。試作ワクチンの病原性復帰確認試験成績でございます。2 頭の豚の頸部筋肉内に試作ワクチン 100 用量分を接種し、7 日目又は 14 日目に採血した材料で継代を行っております。継代材料は最も感染価の高かった血清が選択されております。継代は 5 代まで行われており、5 代目は 8 頭の豚に接種されております。評価項目といたしましては、体温及び臨床観察が行われておりますが、いずれも異常は認められていません。

以上のことから、本試験において病原性の復帰は認められなかったと結論されております。この対応につきましては、今月 11 月 2 日の調査会にて再度御審議いただきまして、承認を可として部会に上程して差し支えないとされております。なお、審議の中で市販後に万一ワクチン株が組換えを起こして病原性を復帰した場合に識別するモニタリング方法について御議論いただきましたが、申請者より遺伝子情報の公開について検討することで対応すると回答がされております。

以上が説明になります。もう一点、本日は事前に委員の先生から御意見をいただいておりますので、そちらも御紹介させていただきたいと思います。本日配布いたしました黒の No. 1

－2をお手元に御用意をお願いいたします。

No.1－2として、中込委員から事前に御意見をいただいておりますので、御説明いたします。

1つ目「効能・効果の『子豚の生産障害の軽減』とした根拠があいまいでは？効果が認められたのは、『ウイルス血症』、『40℃を超す発熱』、『元気・食欲の低下』、『呼吸器症状の発現』に対してのみ、です」という御意見をいただいてございます。ここで補足になりますが、「生産障害」と書いてありますが、申請書では「生産阻害」になります。

このことにつきまして、申請者にも確認してございますが、その内容を御説明いたします。概-101ページの表107-3、こちらは先ほども御説明いたしましたが、臨床試験の成績になります。上から2つ目の1日当たりの増体量に関しては陰性対照群を上回り、有効と判定されております。上から3つ目の出荷日齢につきましては、トータルの結果として、陰性対照群をこちらも上回っております。括弧内の数値がございますが、こちらは移行抗体のない抗体陰性豚について解析した結果でございますが、191日から185日と6日間の短縮が認められてございます。

このように臨床試験において増体量及び出荷日齢といった生産性の向上が確認されております。また、薬理試験の攻撃試験においてですが、中込委員から御指摘がありました40℃を超す発熱、元気食欲の低下、呼吸器症状の発現といった発育阻害要因が改善されることも確認されております。一方、薬理試験及び臨床試験において被験薬接種群からウイルスが分離される例が一部あること、また、臨床試験において呼吸器症状の改善が確認されない例も一部あったことから、PRRSの予防とまでは表現せずに子豚の生産阻害の軽減を効能としたと説明されてございます。

2つ目の御質問ですが、No.1－2に戻っていただきまして、「効能・効果の『子豚の生産障害の軽減』となっているのに、繁殖雌豚及び繁殖雄豚への注射は避けるようになっているのはなぜでしょうか。3～18週齢の繁殖前の豚が対象だからでしょうか。」という御質問をいただいてございます。

このことに関しましても御説明いたします。本製剤は肉豚を対象としたワクチンとして開発されまして、繁殖雌豚及び繁殖雄豚への使用は想定しておらず、繁殖養豚を用いた試験は行ってございません。ワクチン株の性状の観点から考えると、ワクチン株は同居感染性が確認されていること。また、国内養豚では一般に繁殖母豚の群ごとの隔離管理はされていないこと。さらに雄豚に関しても一般的に感染豚では生育中に長期間ウイルスを排泄することが知られているため、繁殖養豚に使用する場合の検証が必要でございますが、それらについては行っておりません。以上のことから、繁殖雌豚及び雄豚へ使用してはならない旨を記載したと説明しております。

以上、御審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問、御意見をお願いします。まず、中込委員、今の事

務局の説明でよろしいでしょうか。

○中込委員 私は素人なのでよくわからないところがあるのですが、子豚の生産阻害の軽減は結局その結果として、こういうことが出ているわけで、調べられたのはその次に書いてあることですね。ですから、こういうことを調べて、子豚の生産阻害の軽減という効能・効果をうたってもいいものかどうか。

もう一つは、繁殖用の雄豚、雌豚の注射は避けるのに生産阻害が軽減すると。もうちょっと若い時期に注射をすることになると思いますが、その辺の関係がいま一つよくわからなかつたです。

○事務局 1点目に関してですが、確かに薬理試験では評価項目といたしましては、ウイルス血症、発熱、元気・食欲、呼吸器症状で確認してございます。それに加えまして、臨床試験では実際に出荷されるような豚で評価しておりますので、最終的な増体量でしたり、平均出荷日齢という項目でも評価してございます。それらの項目で有効性が確認できたことから、生産阻害の軽減をつけてございます。

○中込委員 発熱を抑えたり、食欲低下を抑えたりしたら、それは当然体重は増えるわけに対して、元気になれば、もちろん出荷日数も早くなるはずなので、それは結果だろうと思います。その結果をそのまま効能・効果にしてもいいものかどうかが、私はよくわからなかつたです。

○明石部会長 他の製剤でも、生産阻害の軽減という文言を使っている例が結構あります。相対的な結果ではありますが、どういう面をこのワクチンの目的とするのかということで、今 の事務局の説明があるのだと思いますが、もう少し詳しく事務局のほうで説明していただけますか。

○中込委員 そうすると、こういう薬理効果が認められたものは、調べればほとんど全て生産阻害の軽減ということがうたわれるわけですね。それは全部、生産阻害の軽減という効能・効果をうたってもいいものなのかどうか。そうしたら、抗ウイルス剤は全部それになるのではないか。

○明石部会長 本来ですと、ワクチンの目的として、例えば何々病の防御であるとか、そういった名称をつけるのですが、今回の場合は PRRS というウイルスの特性、病気を起こす特性上、そういう病気の阻止という積極的な文言を使えないために、言ってみれば苦慮の策というような格好で、この生産阻害が出ているのだと思いますが、そういう解釈でよろしいですか。

○事務局 先生がおっしゃいますように、このウイルス血症や発熱といったものは、効能・効果に対する代理のエンドポイントという形になるのかなと思います。言ってみれば、こういったものが成立すれば、これを防げれば、生産阻害の軽減につながることがわかっていて、これらを見ることによって効能・効果が実証できたというような流れになると思いますが、その間の関係についてなのかなと私どもは解釈をさせていただきました。

効能・効果は正確に見ますと、今、明石先生からも御紹介いただきましたけれども、豚繁殖呼吸障害症候群ウイルス感染による子豚の生産阻害の軽減となっております。この PRRS

という疾患が養豚の現場において、生産に非常に多大な影響を及ぼすということは、事務局のほうから冒頭御説明を差し上げたとおりですが、そのウイルス感染障害はこういったものを引き起こすと。この疾患の代表的な臨床症状といたしまして、こういったものが見られているわけでございます。

この PRRS のウイルス感染によって引き起こされる症状を代理の指標といたしまして、臨床試験ではその効果を見ている。これによって、この PRRS の感染による発症を抑えて、それが生産阻害につながる。こういったような流れで、臨床試験では代理のエンドポイントとして置いている。そういったことで効能・効果を認めるという形で評価させていただいたところでございます。

○明石部会長 なかなかはつきりしない説明ですが、もともとこのウイルスは免疫抑制などを主にするようなウイルスでして、ここに豚繁殖呼吸器障害症候群と書かれているように、割かし多彩な病気を起こすウイルスです。その実際に起こる病気の大本になるようなウイルスでして、免疫を抑制するためにいろいろな病原体が増殖し、そのためにいろいろな病気になるというもので、その病気そのものを防止という効能・効果が書きづらいという面から、こういう生産阻害の軽減という、分かりづらいタイトルになっているのかと思いますが、よろしいですか。

○中込委員 はい。

○明石部会長 事務局、何かありますか。

○事務局 2点目にも御質問を再度いただいたのですけれども。

○中込委員 この○週～○週齢は、要するに繁殖前ですね。

○事務局 一般的には繁殖前でございますが、一部は○週よりも前に繁殖を行うこともあるということは申請者に確認しております。

○中込委員 繁殖前に使っていながら、その生産阻害の軽減を目的とすると。

○事務局 現場ですけれども、現場のほうでは、主に肉用に出す豚と繁殖用に残す豚を選別しておるので、将来、繁殖用に用いる豚には打たないことという注意書きでございます。

○中込委員 そうすると将来、繁殖用に用いる豚は繁殖豚とは言わないわけですか。この繁殖豚は明らかに繁殖期に入っている豚のことだけですか。

○事務局 こちらの子豚の生産阻害の「生産」ですが、こちらは肉用豚が効率的に大きく太るよう、経済的には効率的に太らせることが必要ですが、その効率性を失うような阻害を軽減することを効能としてございます。

○中込委員 生産阻害というのは、要するに繁殖のことですか、肉のことですか。

○事務局 繁殖のことではなく、肉を生産するということです。

○中込委員 わかりました。私は勘違いをしていました。

○明石部会長 それでは、ほかに御質問、御意見等はございませんでしょうか。

○西川委員 細かい点になるかもしれませんけれども、概-69 ページの5行目から「病理組織学的検査で極めて軽度な筋線維の再生像が認められたのみで、臨床的に問題となる局所障

害性を示唆する変化は認められなかつた」とあります。

組織写真が 77 ページにあって、これは常用量での組織変化で、確かに再生像があります。

その組織のまとめが 76 ページの表 81 にありまして、第 2 回接種部位を見ますと、常用量で 3 例中 1 例、100 倍量で 3 例中 3 例が認められています。

確認したいのは、再生像は局所障害を経ずに起こるものなのでしょうか。通常は変性とか壊死があつて再生してくるケースが多いかと思いますが、いかがでしょうか。

○明石部会長 線維が再生するからには、ダメージを受けなければ再生するはずがないという御意見だと思いますが、事務局はいかがですか。

○事務局 御質問は、この軽度な筋線維の再生像の前に障害があつたかどうかということでしょくか。

○西川委員 その可能性があるのではないかということです。

○事務局 こちらの接種部位になりますので、恐らくワクチンを接種した場合はある程度の障害は起きてくるのではないかと思います。

○西川委員 そうしますと、69 ページの 5 行あたりの文章は、少し修正をしたほうがよろしいのではないかと思います。

○明石部会長 ここに筋線維の損傷を原因とするような軽度な再生像が認められたというような文言にしたほうがいいというような御意見でしょうか。

○西川委員 要するに筋線維の再生像はある意味、局所障害性を示唆する変化とも考えられるわけですね。ですから、そのあたりは整合性がとれるような形で修正していただければと思います。大きな問題ではないので、いいかと思います。

○事務局 こちらに関しては再生するまでの経緯などがわかるよう、詳細に記載を修正することで対応させていただきたいと思います。

○明石部会長 それではよろしいですか。

○西川委員 はい。

○明石部会長 そのほかにございますでしょうか。

○濱岡委員 調査会でコメントがついて病原性復帰試験をやられたと。病原性復帰は 5 代でいいのはわかりましたが、○○○○○を生で打つわけなので、○○○自体は起きたのか、起きたなかったのかは調べていないですか。

○事務局 ○○○が起きるかどうかということについても、調査会で御議論をいただいております。ただ、調査会の場では、今回の場合は起つたことというよりは、○○○を起こして病原性が復帰したワクチン株が出てくるのかどうかにリスクの管理ポイントを置きまして、そこを管理していくという観点で評価してございます。ですので、病原性復帰試験もあくまでも病原性が出てきたのかどうかというポイントのみを評価ポイントとしてございます。

○明石部会長 どうぞ。

○池田委員 補足しますけれども、この会社は PCR をやって最後まで残ったウイルスが○○○タイプかを調べていますが、ワンポイントでやっているので、全体像でどこで○○○○○か

というような、今の濱岡委員の疑問には答えられていないことは確かです。

○明石部会長 濱岡委員、よろしいですか。

○濱岡委員 はい。

○池田委員 議論がかなり出ましたけれども、○○○が本当に起こったかどうかを判定するの
はかなり難しいということで、これでいいだろうということです。

○明石部会長 調査会としては、さっき事務局が言われたように、リスクを管理するには病原
性の復帰がないということで十分と考えられたということですね。

○池田委員 はい。

○明石部会長 ほかにございますでしょうか。よろしいですか。

特に製剤の承認に関して否定的な意見は出なかつたように思いますので、承認ということ
でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、先ほどの病理組織の文言については、事務局のほうで責任をもつて
修正していただくということで、承認したいと思います。

○事務局 ありがとうございました。

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年間といたします。

② キヤニバック KC-3（共立製薬株式会社）

○明石部会長 それでは、動物用生物学的製剤調査会関係の②で、キヤニバック KC-3 につい
て、座長の池田先生、御説明をお願いします。

○池田委員 キヤニバック KC-3 は、共立製薬株式会社から申請された、犬アデノウイルス、
犬パラインフルエンザウイルス、ボルデテラ・ブロンキセプチカを有効成分とする犬用の不
活化ワクチンです。本製剤は平成24年11月2日に開催された動物用生物学的製剤調査会に
おいて事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、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。

○事務局 それでは、事前にお送りいたしました赤のNo.2の資料を御用意ください。表紙をめ
くっていただきまして、審議経過票をお願いいたします。

共立製薬株式会社から製造販売承認申請されました、キヤニバック KC-3 でございます。

「4 成分及び分量」でございますが、犬アデノウイルス、犬パラインフルエンザウイル
ス、ボルデテラ・ブロンキセプチカ B03-7 株由来、赤血球凝集素を含む犬用の不活化ワクチ
ンでございます。

「5 用法及び用量」は「ワクチンは3週齢以上の犬に 0.5mL ずつ2～3週間隔で2回、
注射器を用いて、両方の鼻に経鼻投与する」でございます。

「6 効能又は効果」は、犬アデノウイルス（2型）感染症、犬パラインフルエンザ及び犬ボルデテラ感染症の発症予防でございます。

本剤はボルデテラ・ブロンキセプチカが新しい成分ということで、新有効成分含有動物用医薬品として御審議いただくものでございます。

続きまして、概要と書かれましたタグを開いていただきまして、概要の 14 ページをお願いいたします。A3 の大きな紙で折り込まれてございまして、左上に表 2 という記載がございます。

表 2 は国内の類似製品との比較表でございます。一番左側のキャニバック KC-3 が申請製剤でございます。右側は既に承認された混合ワクチンでございます。国内の類似製剤としては、ジステンパー、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス、犬パルボウイルスを含んだ製剤が複数承認されてございますが、今回申請の製剤は犬アデノウイルス、犬パラインフルエンザに加えまして、ボルデテラを加えて、発症予防を効能としたワクチンでございます。

犬のボルデテラ成分は、日本国内では初めての申請になります。本剤は犬アデノウイルス、犬パラインフルエンザウイルスが不活化されていること。それらを経鼻投与することなども新規性がございます。

概要書の 167 ページの上の表をお願いいたします。こちらは安全性試験の試験設定ですが、試験群といたしまして、無処置の対照群、常用量群、5 倍用量群が設定されてございます。頭数は各 5 頭ずつで実施されております。結果に関しましては、表などでは御説明いたしませんが、被験物質投与に起因すると思われる異常は認められておりませんことから、安全性には問題ないと結論されてございます。

続きまして、薬理試験になります。219 ページの表 1 でございますが、攻撃後の臨床スコアということで、こちらはアデノウイルスの抗原量を $10^{6.4} \sim 10^{7.4}$ まで振りまして、それらで免疫した各群を攻撃後、臨床スコアを確認したものでございます。

一番右側の対照群に比べまして、免疫群では明らかに臨床スコアが軽減していることが確認されます。この成績に加えまして、ほかの成績等も考慮いたしまして、最小有効抗原量と最小有効抗体価が決定されております。なお、パラインフルエンザウイルス及びボルデテラの成分に関しても同様な試験で最小有効抗原量と最小有効抗体価が決定されてございます。

272 ページの下の表をご覧ください。こちらは臨床試験でございますが、被験薬群 137 頭、無投与対照群 40 頭を用いて、計 177 頭で臨床試験が実施されております。

結果及び考察でございますが、289 ページの表 4 でございます。こちらは各試験群の抗体応答陽性率でございます。今回の臨床試験におきましては、疾病の流行が認められませんでしたので、抗体応答陽性率で評価されてございます。左から CAV2、こちらはアデノウイルス、CPIV、パラインフルエンザ、BB、ボルデテラと抗原別の抗体応答陽性率が記載されております。中段に被験薬の成績がまとめられてございますが、群合計の抗原ごとの抗体応答陽性率は 91.2%、85.2%、92.6% となってございます。

安全性に関しましては、表等では説明いたしませんが、被験薬の投与により全身性及び局所性の異常を呈した個体は認められず、体重の推移にも異常は認められてございません。

以上の成績から、本被験薬は臨床上、十分な安全性及び有効性を有するワクチンであると結論されてございます。

最初のページの審議経過票に戻っていただきまして「7 動物用生物学的製剤調査会審議結果」でございます。本剤につきましては、平成 24 年 11 月 2 日の調査会審議において、本申請については承認の可否に関する事前の調査審議を終了し、動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。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 年とするとなってございます。

以上、御審議のほど、よろしくお願ひいたします。

○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御質問、御意見をお願いします。

犬ではブロンキセプチカのワクチンは初めてということと、不活化ワクチンの経鼻投与も初めてということだそうですが、いかがでしょうか。特にございませんか。

そうしますと、承認ということでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、御承認いただきました。

○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 年といたします。

<動物用抗菌性物質製剤調査会関係>

③ ザクトラン (Meiji Seika ファルマ株式会社)

○明石部会長 それでは、審議事項の③、動物用抗菌性物質製剤調査会関係でザクトランの御説明を、本日は座長の岩田委員が御欠席ということで、動物用抗菌性物質製剤調査会の福山委員から御説明をお願いします。

○福山委員 ザクトランは現 Meiji Seika ファルマ株式会社より製造販売承認されたガミスロマイシンを有効成分とする注射剤です。体重 1 kg 当たりガミスロマイシンとして搾乳牛を除く牛に対して 6 mg (力価) を 1 回頸部皮下に注射し、休薬期間は 49 日間となっております。有効菌種は本剤感受性のパスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ及びマイコプラズマ・ボビスで、適応症は牛の細菌性肺炎です。

本申請製剤は平成 24 年 5 月 22 日、8 月 6 日及び 10 月 22 日に開催された動物用抗菌性物質製剤調査会及び平成 24 年 5 月 28 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し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで 6 年となります。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

○事務局 それでは、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。ただいま御紹介いただきましたように、本品目の販売名はザクトラン、申請者は Meiji Seika ファルマ株式会社でございます。

有効成分はガミスロマイシン、適応症は有効菌種といたしまして、パスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ及びマイコプラズマ・ボビス。適応症は牛の細菌性肺炎でございます。

それでは、概要に沿って御説明いたします。概要と書かれたタグをお開きください。

内容の説明に先立ちまして御報告申し上げますが、本申請の申請書概要、添付資料及び指摘回答等につきまして、審査を通して記載の不備が多数指摘されております。具体的には統計手法及びその結果の省略、添付資料の内容を十分に概要に反映していないこと。得られた結果に対して申請者の考察が不十分であるような点が多数見られ、事務局における審査において是正を求めました。

また、事務局審査から動物用抗菌物質製剤調査会の審議にかけて指摘回答などでは質問の趣旨と異なる回答や簡潔過ぎる回答、直接本申請内容と関係ない事象を持ち出すなど、無理な推論等が散見されました。事務局及び調査会からは、これらに対して適切な対応を求めてまいりました。

6ページ、牛の細菌性肺炎は特に若齢牛にとっては現在も代表的な疾病の一つとして挙げられておりますが、その対策といたしましては、ワクチンのほか、文中に記載されておりるように、さまざまな種類の抗生物質が用いられております。特に二次選択薬としましては、セファロスポリン系あるいはフルオロキノロン系の抗菌剤が用いられているものと考えられます。対しまして、本剤は二次選択薬として開発されましたが、マクロライド系に分類されるものです。一般的にマクロライドは肺への高い移行性を示すものが多いとされ、呼吸器系感染症に用いるには合理的ですが、これまで二次選択薬として用いられる動物用抗菌剤でマクロライド系ではなく、本剤は牛の細菌性肺炎に用いる二次選択薬として初めての製剤となります。

7ページには、海外での承認状況が記載されております。なお、本剤はメリアル社が開発したものを申請者が国内導入したものです。以下、次のページからは、海外の添付文書記載事項がまとめられております。

11ページには、国内同種同効製剤がまとめられております。挙げられておりますのは、どれもマクロライド系の抗生物質製剤ですが、本剤以外は全て一次選択薬として使用可能とされているものです。

14ページからは公衆衛生、家畜衛生に関する事項が記載されております。

まず、公衆衛生に対してですが、申請者は本剤使用による主なリスクを耐性カンピロバクターの出現と考え、15ページの本文中の箇条書きにありますように、本剤の投与対象が牛であることや代替治療薬があることなどから、そのリスクは許容されるものと考察しております。

ます。

16 ページには、交差耐性等について記載されております。一般的にマクロライドは相互に交差耐性があるとされております。本剤につきましては、交差耐性に関して直接の知見はございませんでしたが、本薬は人用医薬品として用いられているアジスロマイシンが極めて構造が類似しており、アジスロマイシンには交差耐性に関する機序が知られており、多くの同系薬剤との交差耐性が知られていることから、本剤に関しても同様であると推察されております。

18 ページ、本項におきましては、米国及び我が国での野外分離株に対する本剤及び臨床試験におきまして、対照薬として設定いたしました本剤同様マクロライド系の抗生物質でありますチルミコシンについて、適応菌種に対する感受性をまとめております。

その結果、19 ページにありますが、国内での本薬のマイコプラズマ・ボビスのほかは、良好な感受性を有していることが示されております。

27 ページ、こちらからは本薬ガミスロマイシンの物理的・化学的性状につきまして記載しております。構造式にありますように、本薬は 15 員環マクロライド構造を有します。これまで我が国で承認されておりますマクロライド系の動物用医薬品では 15 員環のものではなく、本剤が初めてとなります。以下、本項の詳細につきましては、説明を割愛させていただきます。

45 ページ、こちらには原薬の規格につきまして、まとめております。項目といたしましては、表 2-8 に記載されておりますとおり、性状確認試験、旋光度、色調、類縁物質、残留溶媒、重金属、強熱残分、水分及び含量が設定されております。

53 ページには、同様に製剤の規格及び検査方法が記載されております。申請の規格といたしましては、性状、採取容量、確認試験、含量、類縁物質含量、無菌試験及び水分含量が設定されております。このうち水分含量につきましては、事務局の審査におきまして、水分によって不純物の増加が懸念されることから、申請後に設定されたものでございます。

その他、事務局からは本剤の類縁物質、特に〇〇と称される物質の含量規格が高く、ガイドラインでは毒性学的評価が必要とされる含量であることから、その妥当性について申請者に尋ねております。当初、申請者はその選定根拠に、安定性試験で見られた増加傾向から推察される最大用量を設定根拠として主張しておりました。

これに対しまして、事務局からは、類縁物質の規格設定は安定性試験で見られた増加のみを理由として規格を広げることは不適切であり、安定性を最大限に確保する製剤学的検討を行った上で、安定性試験以外にも毒性、安全性の観点から妥当な値とする必要があると考え、その妥当性を問うております。申請者からは、類縁物質を含む製剤を用いた高用量の安全性試験の結果を根拠として、その妥当性を説明しております。事務局といたしましては、規格の安全性の観点からの妥当性につきましては、申請者の主張は受け入れられるものと判断いたしました。

63 ページ、こちらには本剤原薬の製造方法が記載されております。本薬は発酵法等で得ら

れるエリスロマイシンを出発原料とする半合成の抗生物質でございます。

66 ページには、製剤の製造方法が記載されております。

69 ページ、ここからは原薬及び製剤の安定性試験がまとめられております。いずれにつきましても、ガイドラインに従いまして、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の成績が提出されております。

まず、原薬ですが、72～74 ページにわたりまして、長期保存試験の結果が示されております。その結果、本薬につきましては、48 カ月にわたって安定であることが示されております。

75 ページから加速試験があります。加速条件下におきましては、若干類縁物質の増加が見られるロットがあるものの、おおむね安定であると考えられました。

78 ページには、各種苛酷試験下での成績がありますが、光に対しては安定であるものの、本剤は水によって分解し、不純物〇〇を生じることが示唆されております。

83 ページ、こちらからは製剤の安定性試験になります。

85 ページにまいりまして、長期保存試験ですが、36 カ月の保存期間におきまして、いずれも規格値の範囲ではありますが、明らかな含量の低下と類縁物質の増加が認められております。

88 ページの加速試験におきましても、6 カ月で顕著に同様な現象が見られております。このことにつきましては、事務局からは申請者に詳しい考察を求めております。申請者は 24 カ月で最大 5.1% の含量の低下が見られることにつきまして、顕著な低下ではないと主張いたしております。事務局といたしましては、5 % を超える低下が見られることにつきましては、明確な含量の低下であると認識しており、申請者の認識に同意はしておりませんが、複数ロットの試験結果から想定される低下量では、有効性に対する影響は軽微であると考えられたこと。また、分解性生物と考えられる類縁物質の安全性につきましては、別途考察がされたことから、これ以上の指摘は行いませんでした。

加えまして、本剤は開封後に反復使用される可能性があることから、回復後の安定性についても申請者に尋ねました。申請者からは 93 ページに記載されておりますように、開封後の安定性試験が提出され、回復後およそ 1 カ月は安定性が確保されるとの回答を得ております。

95 ページ、こちらからは本薬ガミスロマイシンの毒性に関する資料について記載されております。本項につきましては、個々の試験についての御説明は割愛させていただきますが、133 ページをお開きいただければ、毒性試験の結果がこちらのほうにまとめられております。これらの結果から申請者は毒性学的 ADI を 0.01mg/kg 体重/日と考えております。また、本剤は安全性試験の成績がないことから、妊娠牛には使用しない旨が使用上の注意に記載しております。

135 ページ、本剤の対象動物に対する安全性試験について記載されております。試験はおよそ 7 カ月齢の牛を用い、申請用法であります皮下投与で申請用量の 1、3 及び 5 倍量を 5 日おきに 3 回投与し、安全性に係る項目を検討しております。

結果は 137 ページの表 9-3 にまとめておりますが、注射部位の腫脹、疼痛のほかには臨床的な問題になる事象は見られず、忍容性は良好との結果が提出されております。なお、注射部位の反応につきましては、使用上の注意に記載されております。

154 ページ、こちらからは薬効・薬理に関する資料について記載されております。主な試験資料といたしましては、米国の臨床現場から分離された本剤の対象菌株に対する薬剤感受性試験、マンヘモア・ヘモリチカを人工感染させたモデルを用いた試験及び海外の農場を用いた用量設定試験です。

まず、薬剤感受性試験ですが、156 ページをご覧ください。真ん中下当たりの供試株の段落でございます。米国臨床現場での分離株、マンヘミア・ヘモリチカ 142 株、パストレラ・ムルトシダ 144 株、ヒストフィルス・ソムニ 70 株及びマイコプラズマ・ボビス 37 株を用いています。

結果は 158 ページの表 10-1 にありますが、マンヘミア・ヘモリチカ及びパストレラ・ムルトシダの一部に耐性と考えられる株があるものの、おおむね良好な感受性を有し、対照薬であるチルミコシンと比較しても良好との成績が提出されております。

159 ページからは、人工感染モデルを用いた試験が記載されています。マンヘミア・ヘモリチカを人工感染させた牛各群○頭にそれぞれ○、6 及び○mg/kg の本剤を投与し、○○○スコア、○○スコア、○○○及び○○○について比較しております。

162 ページ以降に結果がございますが、対照群であります生理食塩水投与群で 4 例の死亡及び安樂死例があったのに対し、本剤投与群では死亡例はなく、各スコアも対照群と比較して良好な結果でした。用量による差はわずかでしたが、肺病変スコアにおいて○mg/kg 投与群と比較して、より高用量群のほうが比較的良好な成績であったとしています。このことから、本剤の用量は 6 mg/kg と設定しています。

165 ページの用量設定試験でございます。米国において市場から導入した罹患牛を用いまして、基本的なデザインはさきの人工感染試験に近い設定で行われました。

168 ページに結論が記載されておりますが、○○○及び○○スコアで 6 mg/kg 投与群の成績が○mg/kg を上回ることなどから、本剤の用量としては 6 mg と結論づけられております。

170 ページ、こちらからは一般薬理試験について記載されております。申請当初、一般薬理試験は毒性試験の結果をもって考察されておりました。これに対しまして事務局からは、毒性試験と一般薬理試験は目的が異なることから、毒性試験で一般薬理を考察することは適切ではなく、可能な資料を添付するよう求めました。申請者からはこれに対しまして、こちらに示されているような資料が添付されております。こちらにつきましては、説明は割愛させていただきます。

173 ページ、こちらから本剤の薬物動態に関する記載がございます。それぞれ血症中の動態、組織分布及び代謝排泄について試験がされております。

175 ページから本剤の臨床投与経路による血中動態についてです。薬理学的試験と同様に○、6 及び○mg/kg の皮下投与に加えまして、○mg/kg では静脈内投与も行って動態を比較

しております。177 ページの表 12-2 に、その主な動態パラメータがございます。T_{max} はおよそ〇〇〇、半減期はおよそ〇〇であり、皮下投与のバイオアベイラビリティーはほぼ〇〇とされました。

次に組織移行性ですが、178 ページからは本剤の標的臓器であります肺の移行性についてあります。

180 ページのグラフで示されておりるように、血中濃度と比較しても本薬は肺に対して非常に高い濃度で移行することが示されております。その他の臓器及び排泄につきましては、放射ラベルを行った本薬を用いて試験が行われており、183 ページに結果がございますが、本薬は主な糞中に排泄されることが示されております。

また、代謝に関しましては、多数の代謝物が確認されておりますが、主なものは 188 ページに記載されております 4 物質とされており、いずれも抗菌活性は低いとされており、大部分は未変化体として排泄されるとされております。

190 ページ、こちらからは臨床試験につきまして、記載されております。試験デザインは〇〇〇〇〇としての試験として、前治療歴がない症例を対象とし、対照薬には類薬である〇〇〇製剤といたしました。そのほか、前治療歴のある症例は〇〇〇〇〇としての試験として、本剤単群で行っております。試験は国内の農場 6 施設、前治療なしの症例は被験薬〇症例、対照薬〇症例、前治療歴ありには〇施設〇症例を組み入れております。

193 ページ、こちらに主な試験プロトコルが記載されております。組み入れは表 14-7 にありますように、〇〇と〇〇スコアで判断しております。

195 ページには、有効性の判定基準が記載されております。表 14-12 にあります〇〇〇スコアを用い、有効率を算定いたします。

その次のページ、統計解析の項にありますように、主たる評価基準は投与後〇日目の〇〇スコアによる有効率であり、一次選択薬としての評価では対照薬に対して〇〇〇〇〇〇〇〇〇、〇〇〇〇を行って、〇〇〇が立証できた場合、本剤は対照薬と同等以上と判断するとしています。

結果でございますが、まず、197 ページに組み入れられた症例の背景が記載されております。〇〇、〇〇、〇〇など、ほぼ偏りは見られておりません。

214 ページ、〇〇〇の有効率でございます。主たる評価時点である〇日目では、被験薬〇%、対照薬〇%で、被験薬は対照薬に対して事前に設定した基準において〇〇〇が立証されております。その他の測定時点におきましても、同様な結果が得られております。

215 ページでは、〇〇〇の群ですが、投与〇日目では有効率は〇8%の結果を得られております。

216 ページ及び 217 ページでは、起因菌を検索した結果が記載されております。この中で〇〇〇〇〇つきましては 1 例も分離されておらず、このことから本申請における効能又は効果の有効菌種からは除外されております。

220 ページ及び 221 ページでは、起因菌別の有効性が示されておりますが、特に菌種によ

る特徴的な傾向は見出せておりません。

228 ページ、本剤の安全性につきましては、投与部位の腫脹等が安全性試験で見られたものと同様に認められました。しかしながら、それ以外に有害事象は見られておりません。

事務局からは、対照薬として用いた〇〇〇は一次選択薬として用いられるものであり、本剤の対照薬としての妥当性について申請者に尋ねました。申請者からは〇〇〇を本剤と同様にマクロライド系の抗生物質であり、事実上同じ適用であることから選択したと説明いたしました。

事務局からは、有効菌種が分離されていない症例が相当数組み入れられていることについて、妥当と言えるか説明を求めました。申請者は組み入れ時点において起因菌を確定させることは臨床上不可能であること。組み入れは肺炎の臨床症状に基づいていること。鼻腔スワブでの分離には限界があることなどを挙げて、分離率のみで論じることはできない旨を説明いたしました。

また、特定の施設において〇日目の成績が劣ることについて説明を求めました。申請者は当該施設において、一部の〇〇〇〇〇が高いことなどから、〇〇〇〇〇を併発していた可能性を指摘し、そのことが有効性に影響した可能性を説明いたしました。事務局といたしましては、これらの説明をおおむね了承いたしました。

最後に残留に関する試験ですが、230 ページをご覧ください。さきの毒性試験結果からotoxicological ADI を試算していますが、この値を用いて残留基準を試算し、ガイドラインに従った残留試験を行っております。

試験は 2 試験ございますが、まず 1 つ目に試験では、238 ページに結果があります。この結果より最長の残留を示す臓器は注射部位直下筋肉で、次のページの解析により休薬期間は〇日と試算されました。

2 つ目の試験の結果は 242 ページにあります。こちらでは最長の残留を示す臓器は腎臓とされ、同様に解析結果では、休薬期間は〇日と算出されました。以上の結果から、本剤の休薬期間は〇日として申請されております。

最初の審議経過票にお戻りください。これらの事務局審査を経まして、動物用抗菌性物質製剤調査会及び動物用医薬品残留問題調査会において御審議をいただきました。動物用抗菌性物質製剤調査会におきましては、本年 5 月 22 日及び 8 月 6 日の 2 回にわたって御審議をいただき、いずれも継続審議とされました。

いただきました指摘の主な趣旨といたしましては、臨床試験におきましてもマイコプラズマ・ボビスの臨床学的有効性に比較して、同分離菌に対する〇〇〇結果に終わったことについて、科学的な説明を求められました。

これにつきまして、黄緑色のタグの調査会時指摘事項回答のピンクのタグをお開きいただき、別紙 2 とありますが、その 2 ページ目にそのデータが転記されております。これに対して、申請者の回答では明確な理由を示すことは難しいとしながら、本薬は肺に高濃度に分布し、マクロファージに取り込まれること。また、抗菌活性以外の作用が関与している可

能性などについて述べました。

これらの回答を受けまして、10月22日に開催されました同調査会におきましては、回答を了承するものの、依然として○○○○○であることから、本部会への上程を可とするものの、薬事法第79条第1項に基づく承認条件として、再審査までに本剤のマイコプラズマ・ボビスに対する臨床学的細菌学的有効性を立証することを付することが相当との御判断をいただきました。また、本年5月28日に開催されました動物用医薬品残留問題調査会におきましては、本部会に上程して差し支えないとの御判断をいただきました。

事前の調査審議の結果から、このたびは本部会におきまして、御審議いただくものでございます。なお、本剤の毒劇薬の指定に関しましては、御説明いたしました毒性試験の結果より、いずれの指定も要しないとの御判断をいただいております。また、本剤に類する品目の場合、通常であれば同時に動物用医薬品の使用の規制に関する省令の改正につきましても御審議をいただくところでございますが、当該省令につきましては、現在、動物用医薬品残留問題調査会においていただきました全体に関する御意見から見直しを行っており、本申請に係る改正案につきましては、次回以降に改めて御審議をお願いいたします予定でございます。

加えて動物用抗生物質製剤基準の改正案につきましては、現在その改正案につきまして、申請者と合意に達していないことから、こちらも改めて御審議をいただくこととさせていただきます。

本品につきまして、御説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問、御意見をお願いします。牛の細菌性肺炎の二次選択薬として初めてのものだそうですが、いかがでしょうか。

○越久田委員 少し教えて欲しいのですけれども、休薬期間〇日は通常の抗生物質と比べて、長さはどうですか。

○事務局 短いほうではございません。この製剤は若齢のときに用いてワンショットでずっと効かせるという特徴を持った製剤でございますので、どうしても長くなるということになってしまいます。

○越久田委員 ありがとうございます。

○明石部会長 どうぞ。

○山田委員 今の休薬期間に關係してですが、同じ製剤をヨーロッパでも承認されていて、向こうの休薬期間が〇日になっていると思いますが、〇日も違うのですが、その辺は何かヨーロッパと日本の間のハーモニゼーションがないとか、そういうことなのでしょうか。

○事務局 詳細はわかりかねるのですが、それぞれの国々でADIを出しまして、それに基づいて残留試験から休薬期間を決めていくという手続になります。国によって摂食率が違つておったりして、MRL等も違つてくる場合もございますので、そういうのが反映しているのではないかと考えております。

○山田委員 確かにMRLも、日本よりもヨーロッパのほうが少し数値がきついようなので、そ

れが反映されているとは思うのですが、例えばこういう情報が消費者などに入ったときに、日本のはうが早くリリースしているのではないかと言われたときに、例えばそれに対してもんとした説明ができるようなことはあるのですか。

○事務局 消費者への御説明となりますと、日本のはうは日本で定められた基準に従ってきちんと決められた結果であると御説明をするしかないのかなと思います。また、確かに先生のおっしゃいますように、外国とそういった基準の考え方ですとか、基準そのものが違うということもありますので、そういうことによるものかと思っています。

参考でございますけれども、カナダに関しましては、我が国と同じ〇日と設定されているようでございます。

○明石部会長 今の説明でよろしいですか。

○山田委員 結構です。もう一点、内容と関係ないのですが、概要の 95 ページの急性毒性で LD₅₀ の試験をやっているのですが、OECD 試験ガイドライン 401 は 2002 年にもう使われなくなっているガイドラインだと思うので、ここでやっている試験はラットを〇匹ずつしか使っていないので、多分ガイドラインの引用が間違っているのではないかと思ったのですが、御確認いただければと思います。

○事務局 確認いたします。

○明石部会長 ほかに御質問、御意見はございませんでしょうか。

○西川委員 やはり細かい点になりますが、概要の 97 ページから亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験のまとめが書いてあります。99 ページに〇間のラットの試験の NOEL が〇と書いてありますけれども、98 ページの表 7-3 の結果を見ますと、〇mg/kg 体重/日のところに組織変化として大型胆管上皮細胞の可変的、恐らく可逆的な細胞質空胞化がある。この変化は〇〇の犬の試験でも同様な所見が得られておりますが、これは毒性としなかった理由は何か。もし毒性であれば、NOEL ではなくて NOAEL と記載すべきところだと思います。

○事務局 その件でございますけれども、99 ページに NOEL が〇mg/kg と書いてございますが、そのちょっと上のほうに書いてございますが、胆管上皮細胞の可変的な細胞質空胞化が観察されたということでございますが、これはいわゆる陽イオン性両親媒性構造を有する化合物に共通して見られるリン脂質症となってございまして、これにつきましては毒性的なものではないと位置づけで、この数字が弾き出されていると理解しております。

○西川委員 その病理組織変化が毒性でないとしても、生化学的に〇〇〇が増加しているとか、そういうものを毒性とはとらなかったということですか。

○明石部会長 事務局、いかがですか。

○事務局 それでは、この部分につきましては、生化学的な面も含めまして、NOEL か NOAEL かについて、申請者のほうにもう一度確認したいと思います。

○西川委員 ついでといいますか、犬の試験の〇〇にしろ、〇〇にしろ、例えば 106 ページの表 7-13 とか、〇mg の群で結構な所見が出ております。これもリン脂質症であるので毒性ではないということなのか。〇〇についても〇mg で相当な所見が出ておりますが、いずれも

NOELとなっておりますので、あわせて御検討をいただければと思います。

それから、飛びまして 126 ページにラットの癌原性試験、127 ページにマウスの癌原性試験がありますけれども、126 ページの表 8-26 にラットの試験成績のまとめがあります。その投与群において、いずれも腫瘍性病変はなしとありますが、これは腫瘍性病変が全くなかったということですか。128 ページのマウスについても同様の記載があって、それは普通はあり得ないことだと思いますが、いかがでしょうか。

○事務局 その辺の記載も少し雑なところもあるかと思いますので、申請者のほうに確認いたしまして、整備したいと考えております。

○西川委員 よろしくお願ひします。

○明石部会長 今のは記載整備で構わないということですか。

○西川委員 多分、腫瘍性病変なしではなくて、腫瘍性病変の増加なしだと思います。

○明石部会長 それでは、ほかに御質問、御意見はございませんか。

ないようですが、記載の整備の指摘がございましたけれども、特に承認の不可について意見はなかったような感じで、承認ということでおろしいですか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、御承認をいただきましたが、先ほどの記載整備については申請者に問い合わせて、きちんと整備していただくことを条件としたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本品目につきましては、いただきました御意見に基づきます記載整備を条件といたしまして承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新有効成分含有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させていただきます。

(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

○明石部会長 それでは、審議事項の「(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について」の動物用生物学的製剤調査会関係の説明を事務局からよろしくお願ひします。

○事務局 それでは、事前にお送りいたしております資料、赤の No.4 をお手元に御用意ください。動物用生物学的製剤基準の一部改正についてでございます。今回、改正の御提案をさせていただきますものは、以下のものでございます。

「1 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」としまして、以下の 3 製剤。

「2 製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの」が、次の 1 品目。

「3 動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの」。そのほかの理由によるものでございます。申しわけございません。お手元の資料は 3 品目挙げられていると思いますが、このうち真ん中の「ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌混合不活化ワクチン」に関しまし

ては、今回御議いただくものではございませんで、事務局側のミスでございます。こちらのほうは削除していただきますよう、よろしくお願ひいたします。

それでは、順に内容を簡単に御説明申し上げます。

「1 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」でございます。

1つ目「豚大腸菌性下痢症不活化・クロストリジウム・パーフリンゲンストキソイド混合(アジュバント加)ワクチン(シード)」でございます。

1ページ、本剤の定義は1にございますように「シードロット規格に適合し線毛抗原K88、K99、987P及びF41を保有する大腸菌の培養菌液を不活化したもの、同規格に適合した易熱性エンテロトキシン産生大腸菌培養菌液の遠心上清及び同規格に適合したクロストリジウム・パーフリンゲンスC型菌の培養菌液を無毒化したものの遠心上清をそれぞれ混合し、アルミニウムゲルアジュバントを添加したワクチンである」でございます。

本剤はシードロットでございますので、シードロットに適合する管理基準等がこの中に示唆されております。

「2 製法」としまして、製造用株に関するもの。

4ページ、製造用株に続きまして「2.2 製造材料」としまして、培地及び原液、最終バルク、小分製品につきまして、設定がされております。

5ページ「3 試験法」につきまして、各試験法が設定されております。試験法の設定は「3.1 製造用株の試験」、6ページの「3.2 培養菌液の試験」が設定されております。

製造工程を順に下りますが、7ページの下のほう、不活化菌液の試験法が設定されております。

8ページ、3.4 の原液の試験及び最終的に小分けになりました小分製品の試験について、設定がされております。

13ページ、本製剤の貯法及び有効期間として、有効期間は1年3カ月間。ただし、農林水産大臣が特に認めた場合はその期間と設定しております。

2製剤目「豚ボルデテラ感染症不活化・パスツレラ・マルトシダトキソイド混合(油性アジュバント加)ワクチン(シード)」でございます。

23ページ、本剤につきまして、定義は「シードロット規格に適合したボルデテラ・プロンキセプチカの培養菌液を不活化後濃縮し、油性アジュバントを添加したもの及び同規格に適合したパスツレラ・マルトシダの培養菌体から得た皮膚壊死毒素を部分精製した後不活化し、油性アジュバントを添加したものを混合したワクチンである」と定義されております。

こちらにつきましても、シードロットの規格に基づきまして、製法が設定されております。製法としまして、製造用株、24ページの下のほう、製造用材料、原液について設定されており、次のページでは最終バルク及び小分製品につきまして設定されております。

試験法につきましても、製造用株、26ページの真ん中あたりに培養菌液の試験法。次のページには各成分でございますが、ボルデテラ・プロンキセプチカ不活化菌液、パスツレラ・マルトシダ破碎菌液、パスツレラ・マルトシダ皮膚壊死毒素液の試験につきまして、27ペー

ジにおのおの設定されております。

そのほか、28 ページに原液、最終バルク及び小分製品につきまして、おのおの試験法が設定されております。

以上のはか、30 ページの上のほう、貯法及び有効期間で本剤の有効期間は製造後 3 年間。ただし、農林水産大臣が特に認めた場合はその期間とすると設定されております。

34 ページ「マイコプラズマ・シノビエ感染症凍結生ワクチン（シード）」でございます。

こちらにつきましてもシードロットの規格ですので、まず最初に定義といたしまして「シードロット規格に適合した弱毒マイコプラズマ・シノビエの培養菌液を凍結したワクチンである」と定義されております。

製法といたしまして、製造用株。下のほうにいきまして、製造用材料が設定されております。

35 ページからは試験法といたしまして、製造用株、原液、次のページの一番上から小分試験法がおのおの設定されております。

同じページの一番下でございますが、貯法及び有効期間といたしましては、本製剤につきましては−70℃に保管すると設定されております。

以上が 1 番の項目に当たるものでございます。

「2 製剤のシードロット化に伴い各条を追加するもの」でございます。

46 ページ「豚ボルデテラ感染症不活化・パストレラ・ムルトシダトキソイド・豚丹毒不活化混合（アジュバント加）ワクチン（シード）」でございます。

既承認製剤はノンシードのものからシードに移行するのに伴いまして、シードロットの規格を設定しているものでございます。

主な追加設定項目といたしましては、製法といたしまして、製造用株でございます。こちらがシードロット規格に合致するような規格に改められております。

47 ページの上からは、パストレラ・ムルトシダについて同じように設定がされております。こちらのほうが主な既存の製剤から変わった点になります。

「3 動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの」といたしまして、御説明申し上げます。

61 ページ「マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマー・アジュバント加）不活化ワクチン」でございます。

改正点でございますけれども、70 ページに新旧対照表を用意してございます。改正点は一番最後のところで単純なところでございますが、片側 t 検定の P 値の不等号が間違っておりますので、こちらのほうを訂正するような改正となります。

2 つ目「牛ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス）感染症（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）」でございます。

76 ページから全規格が記載されております。こちらに関しましても 81 ページに新旧対照表を御用意しておりますので、こちらのほうをご覧ください。

改正案の下線を引いているところが現行と比較しまして、新たに追加させていただいたところでございます。「又はそれにアルミニウムゲルアジュバントを加えたもの」という一文をここに入れております。また、最終バルクにつきましても「原液を混合し、アルミニウムゲルアジュバントを加えたものを、最終バルクとする」というものがございます。こちらにつきましては、同等の製剤が承認されていることに伴いまして、こちらの記載が異なるものが承認されたものから、こちらに改めてさせていただきたいと考えているものでございます。

説明に関しましては以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問、御意見をお願いします。

○中込委員 29 ページの下から 2 行目に吸光度をとっている E 値がありますが、分数になっている式なので S - N は括弧でくくってもらわないと、この式は成り立たないです。あるいは分数にしてもらうか、どちらかです。同じものが 54 ページにもありました。

○明石部会長 これは事務局で修正していただかなければいけないですね。よろしいですか。

○事務局 ありがとうございます。こちらにつきましては、修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。よろしいですか。

それでは、御承認ということでおろしいですか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、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、先生から御指摘いただきましたところにつきまして、修正しました上で、薬事分科会に報告させていただきます。

(3) 薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年 12 月 24 日農林水産省告示第 2217 号）の一部改正について

○明石部会長 「(3) 薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年 12 月 24 日農林水産省告示第 2217 号）の一部改正について」、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ております赤の資料 No.6 を御用意ください。あわせて、当日配布資料黒の No.6 - 1 もあわせてお手元に御用意ください。

本件は表題にありますように、薬事法第二条第五項から第七項までの規定により農林水産大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年 12 月 24 日農林水産省告示第 2217 号）の一部改正でございます。

医療機器につきましても薬事・食品衛生審議会に意見を聞く項目等が多数ございますけれども、通常この部会及び調査会で御審議をいただく機会が少ないものでございますから、こ

の場で本題に入ります前に、少しそのあたりを説明させていただきます。

医療機器につきましては動物用医療機器といたしまして、薬事法に定めるものに關しましては、動物用医薬品と同じように農林水産大臣から承認を与えるものとされております。そのリスクが低いものに關しましては、承認ではなく届出によって製造販売を可とすることもなされております。

実はその医療機器に關しましては、リスクの区分に基づきまして3段階に区分が分かれております。一番リスクの高いものから高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器。まさにこの告示のタイトルにございますが、この3つに分類されております。各区分の中に医療機器に応じた一般的な名称が定められております。それら一般的な名称を定めたものがこの告示になるわけでございます。

この告示のもう一つの目的といたしまして、各一般的な名称でくくられます医療機器につきまして、それがどこの区分に該当するのかをこの告示が定めているといった告示でございます。この告示に關しましては、改正に伴いまして、薬事・食品衛生審議会の意見を聞くこととされておりますので、今回その内容につきましては、改正の必要が生じてまいりましたので、諮詢させていただいた資料でございます。

こちらに關しまして、実は動物用医療機器に關しましては、それを専門に扱う調査会がございませんので、便宜上、動物用医療機器に關しては何か調査審議が必要な場合には、現在のところは動物用一般医薬品調査会において御審議をいただいておるところでございます。

本題に入らせていただきます。こちらにつきまして、動物用一般医薬品調査会におきまして御審議をいただいたものでございますけれども、まず「1. 経緯・背景」でございます。

今般、合成樹脂でありますポリメチルペンテンを原材料とした再使用可能な注射筒についての動物用医療機器の製造販売届出書が一般医療機器として提出されてきたことに事を発します。実は現状で一般の医療機器に分類される再使用可能な注射筒及び注射機器は、ガラス及び金属が設定されておりまして、それ以外にワンショットではなくて、連続注射器が設定されております。これらの注射筒の定義につきましては、おのおの基準が設定されておりまして、その基準に従う限り一般医療機器として届出で製造販売が可能とされております。それにつきまして、告示の中に収載されているわけです。

今回、届出されておりました合成樹脂でつくりました注射筒につきましては、この区分のどれにも当たらないものでございまして、このことから新たに一般的な名称を設定する必要が生じてまいりました。そのことから今回、御審議いただくものです。

「2. 対応案」でございますけれども、現在、再使用可能な樹脂注射筒が該当する一般的な名称がないため、この告示を改正いたしまして、一般医療機器として再使用可能な樹脂製注射等とする一般的な名称を創設することを御提案申し上げるものでございます。

この樹脂製の注射筒が一般医療機器に果たして該当するのか。もしくは管理以上の区分になるのかということの妥当性についてでございますけれども、これまで一般医療機器に分類される注射筒と注射器は、獣医師の管理下で使用することが前提でございます。通常であり

ましたら、一般の方が注射筒を使用することはないわけでございますが、そのことと機器自体の不具合で動物の生命及び健康に影響を与えるおそれが極めて低いであろうと。そういうしたことから今回創設する再使用可能な樹脂製注射筒につきましては、既存のガラス注射筒、金属注射筒が一般医療機器に分類されているものと同様に、一般医療機器に分類することが妥当であると考えた次第でございます。

具体的な改正内容につきましては、当日配布資料黒のNo.6－1の1枚紙に新旧対照表がございます。告示の別表第3は一般医療機器を定めているところでございます。このうちの37の項目で「注射筒のうち。次に掲げるもの」という項がございます。ここに今、申し上げたガラス注射筒と金属注射器が現行並んでいるわけでございますが、このうちの2番の金属注射器の後に今回の再使用可能な樹脂製注射筒を設定いたしまして、以下、単回使用注射筒、連続注射器は番号を一つずつ繰り下げると考えております。

主な改正の内容につきましての御説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問、御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、御了承いただいたこととします。

○事務局 ありがとうございます。

それでは、本案は原案どおり、薬事分科会に報告させていただきます。

○明石部会長 それでは、10分間休みを入れます。4時10分からということにしたいと思います。

(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 ヨーネジーン（独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構）
- ② ヨーネジーン・KS（共立製薬株式会社）

○明石部会長 それでは、全員お戻りになったようなので、再開したいと思います。

報告事項の「(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の①ヨーネジーンについて、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、事前にお送りいたしました赤のNo.7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、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所より申請されましたヨーネジーン及び共立製薬株式会社から申請されましたヨーネジーン・KSでございます。

同一の内容のものですので、ヨーネジーンの資料を用いて説明させていただきます。

本診断薬の使用目的は、糞便中のヨーネ菌 DNA の検出でございます。リアルタイム PCR 法を用いて糞便中のヨーネ菌 DNA の検出を目的とした診断用医薬品は初めての申請になりますことから、測定項目又は原理が新しいものとして、平成 24 年 11 月 2 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 をご覧ください。主な成分及び分量ですが、核酸増幅試薬はリアルタイム PCR 用の試薬でございます。プライマー 10.1 及びプライマー 11.1 は、糞便中のヨーネ菌 DNA を検出する特異的なプライマーでございます。そのほか DNA のキャリーオーバーを防止する目的でウラシル－N－グルコシラーゼが添付されております。

別紙 2 は使用方法でございます。簡単に申し上げますと、市販のヨーネ菌 DNA 抽出精製試薬キットを用いて糞便からヨーネ菌 DNA を抽出、精製したものをサンプルとして用います。

(2) のように反応液を調節後、PCR プレートに分注します。PCR の反応条件は、次のページの (3) に記載してあるとおりになります。サンプル中のヨーネ菌 DNA の判定は、反応液の蛍光強度の上昇の有無で判定いたします。また、指示陽性 DNA を用いた用量反応式から検体中のヨーネ菌濃度も計算されます。

別紙 3 は使用上の注意になっております。一般的な注意事項に加え、使用上の注意の (11) に各リアルタイムの PCR 装置における融解曲線解析の解離温度が記載されております。

次のページからは、糞便からの核酸抽出精製にかかる注意として、ヨーネ菌 DNA 抽出精製試薬キットに関する事項、判定にかかる注意としてスレショルドラインの設定にかかる事項が記載されております。

以上、報告させていただきます。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問、御意見をお願いします。ヨーネ菌 DNA のリアルタイム PCR による検出は初めてということだそうですが、いかがでしょうか。特に御質問等はございませんでしょうか。

ないようですので、御了解いただいたものとします。

○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 次に報告事項「(2) 動物用医薬品の諮問・承認状況について」、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、当日配布資料黒の No.9 を御用意ください。動物用医薬品の諮問、承認状況につきまして、御報告申し上げます。

ただいま諮問されている品目でございますが、本日御審議いただきました 3 製剤が現在諮問されているものでございます。“京都微研” ピッグウィン PRRS2、キャニバック KC-3 及び

ザクトランでございます。

諮問年月日は一番右端にございますけれども、全て平成 24 年 11 月 28 日でございます。

次に承認状況でございます。前回の本部会から本日までの間に承認されましたもので、調査会審議以上のものにつきまして、まとめております。いずれも一般薬でございますけれども、アドボケート猫用、バイエル薬品株式会社でございます。平成 24 年 9 月 14 日をもって承認されております。

また、アトピカ内用液、ノバルティスアニマルヘルス株式会社でございます。こちらは平成 24 年 10 月 15 日をもって承認されております。

御報告は以上でございます。

○明石部会長 それでは、ただいまの御報告に何か御質問はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、御了承いただきました。

○事務局 ありがとうございます。

III) その他

(1) 同種の微生物を 2 倍以上含む生ワクチンにおける病原性復帰否定試験について

○明石部会長 次にその他ですが「(1) 同種の微生物を 2 倍以上含む生ワクチンにおける病原性復帰否定試験について」、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、赤のNo.8 の資料をお願いいたします。「同種の微生物を 2 倍以上含む生ワクチンにおける病原性復帰否定試験について」でございます。本件に対する対応方針及び動物用生物学的製剤調査会からの御助言について御説明いたします。

「1 背景」といたしましては、(1) ○○○の動物用生物学的製剤調査会において、○○は 1 題目で、○○○○の 2 株を含む生ワクチンを御審議いただきました。その審議の中で病原性復帰否定試験を 2 株混ぜた状態で実施することを御指摘いただきまして、○○御承認いただいたものでございます。

(3) といたしまして、○○○において、今度は別のウイルスでございますが、○○○の 2 つの株を含むワクチンが審議されまして、こちらに関しては承認後の条件といたしまして、病原性復帰否定試験を行うことを御指摘いただきました。本製剤については○○○において御審議いただきまして、承認をいただいている製剤でございます。

(4) 以上の指摘につきましては、今後、承認審査の中で求める資料として明確化することが適当であることが、調査会から御意見がございました。

「2 現在の病原性復帰確認試験に関する規定」を御説明いたします。「薬事法関係事務の取扱いについて」という通知が出ておりますが、その中の「7-1 ワクチン接種対象動物における動物用生ワクチンの病原性復帰否定試験について」において、動物用生ワクチンの承認申請のための本試験は、動物用生物学的製剤基準の一般試験法に基づき実施することが

望ましい旨が記載されてございます。

なお、当該内容は VICH ガイドライン、こちらはアメリカ、ヨーロッパ、日本でこのようなガイドラインをハーモナイズしておりますが、そのガイドラインに基づくものでございます。

別紙 1 が先ほど御説明いたしました通知でございます。下のほうに丸をつけておりまして、7-1 がございます。こちらはワクチン接種対象動物における動物用生ワクチンの病原性復帰否定試験についてを規定したガイドラインでございます。前半部分に傍線を引いてございますが、病原性復帰否定試験は動物用生物学的製剤基準に基づき実施することが望ましいという記載がございます。

別紙 2 が病原性復帰確認試験でございます。こちらは動物用生物学的製剤基準の一般試験法の一つとして規定されているものでございます。一番上の文章ですが「接種対象動物において生ワクチンの製造用株の病原性が復帰又は増強しないことを確かめる方法である」とございます。

内容をざっと御説明いたしますが、原体は原則マスターシードを用いること。継代材料は当該微生物株が高頻度に分離される部位を採材したもの用いることとされております。なお、継代材料は増殖又は培養を行わないこととされております。

試験方法ですが、ワクチンの対象動物を 2 頭以上用い、5 代継代いたします。5 代目では 8 頭以上の動物を用いることとなっております。試験期間中、臨床観察を行い、判定は病原性の復帰又は増強に関する臨床症状等を認めてはならないというものでございます。

以上が現行の規定となっておりまして、これらに基づきまして、今まで株ごとの試験成績を求めておりまして。今後、それらの株ごとの試験に加えまして、2 株以上混合した場合の試験成績を求ることになります。

別紙 1 に戻っていただきまして、左下の四角で囲んだ部分をご覧ください。既存のガイドラインではこの部分「既知のデータまたは評価により、供試微生物株の病原性が復帰又は増強する可能性が十分あることが示唆されている場合には、供試微生物株に関する更なる情報を得るために追加試験が必要となるかもしれない」という規定がございます。今回はこの部分に該当する追加部分ということで、対応案を検討してございます。

1 ページ目の「3 対応案」を御説明いたします。

(1) 同種の微生物を有効成分に含む製剤については、有効成分間の組換えの可能性を考慮し、両有効成分を同時に接種した場合の組換え微生物の病原性が復帰しないことを確認した試験が必要となることについて、「動物用医薬品等の承認申請に関する相談の Q&A」に記載することといたします。

(2) 動物用生物学的製剤の概要書の作成要領の中で、同種の 2 倍以上を含む生ワクチンにあっては、対象動物体内での組換えの可能性についても考察する旨を記載いたします。

(3) 動物医薬品検査所ホームページのチェックリストに(1)(2)の内容を掲載いたします。

別紙3が具体的なQ&Aの内容でございます。問い合わせましたとして、薬事法関係事務の取り扱いについて、先ほど説明いたしましたガイドラインでございますが、この「既知のデータ又は評価により、供試微生物株の病原性の復帰又は増強する可能性が十分あることが示唆されている場合、供試微生物に関する更なる情報を得るために追加試験が必要となるかもしれませんと記載されているが、追加試験の具体例は何か?」。

答えといたしましては「例えば、有効成分とて同種の微生物が2価以上含まれる製剤において、微生物間で相同組換え又は遺伝子再集合が起こり病原性が復帰又は増強する可能性がある場合には、各株ごとの病原性復帰確認試験に追加して、同種の微生物を同時接種した場合の試験が考えられます。この場合、検体は出荷時最大量を含むように調整した生ワクチン製造用株とします」。

2つ目の問い合わせました「複数の微生物株を混合して病原性復帰確認試験を実施する場合、個別の微生物株についても病原性復帰確認試験を実施する必要があるか」。

答えといたしまして「シードロット製剤以外の製剤については、各微生物株ごとに試験を実施しなくても混合したもので試験を実施すれば、病原性復帰が否定できると考えられます。なお、シードロット製剤は各株の特性を確認する必要があるため、微生物株ごとの試験が必要になります」というものでございます。

本対応方針につきましては、動物用生物学的製剤調査会に御報告いたしまして、調査会から御意見をいただいておりますが、承認の段階では、規定の方法で病原性復帰がないことを確認し、市販後は病原性を復帰した組換えワクチン株のモニタリングを求めていくのが現時点では合理的な方法ではないかと考えられます。

以上になります。このことについて御意見、御助言等がございましたら、よろしくお願ひいたします。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの事務局の説明に御質問、御意見をお願いします。

○濱岡委員 意見ではなくて、教えてほしいのですが、別紙3のQ&Aの1問目の答いで、「この場合、検体は出荷時最大量を含むように調整した」と書いてあります。この「出荷時最大量を含むように」というのは、具体的にどういう意味ですか。

○事務局 ワクチンの成分の規格といたしまして、日本では何々TCID50以上など、そういった表現をしております。ただ、実際は安全性試験においては通常は100倍とか、不活化の場合は10倍とか、安全性が確認されている上限がございますので、その上限を含むように調整したワクチンになります。

○濱岡委員 わかりました。

○明石部会長 ほかにございますでしょうか。私のほうから質問させていただいてよろしいですか。

別紙3の病原性が復帰又は増強する可能性がある場合というのは、何を想定されていますか。2価の同種の微生物を混合するけれども、そういったものについて文献的に組換えが起

こつたり、又は病原性が変化したのはないと、そういう資料を出せば、これには当たらないということですか。

○事務局 原則、病原性復帰試験は今後求めることになると思います。ただ、そういった科学的な根拠をもって病原性復帰の可能性が極めて低いということを証明して、その成績が妥当であると認める場合は求めなくてもいいのかなという例外的なことを想定しております。

○明石部会長 その証明は、既存の知識を出してくることで証明するということですか。つまり組換えが起こって、病原性が変化しているのが知られている場合はもちろんこれに当たらない。でも、そういうことが一切知られていない、そういう報告が出ていない、そういう微生物については、それをもって科学的根拠があるということができるのかが聞きたいところです。

○事務局 このような評価につきましては、同種の微生物が2価以上含まれる製剤は今後どちらかしら出てくるかによりますが、原則として可能性が否定できない場合には試験を行って、その試験を否定していただくことが必要だろうと考えております。ただし、既存の文献や一般的な教科書的内容のお話があったとして、そういったもので一般的にそういった可能性が否定できるものに関しては試験を要しない。そういう考え方です。

○明石部会長 ありがとうございます。

ほかにございますか。よろしいですか。これについては御説明ということで、特に意見があれば出せということだろうと思いますが、ほかになければ、一応御了解をいただいたということにしたいと思います。

○事務局 ありがとうございました。

(2) 薬事法等の一部を改正する法律案について

○明石部会長 それでは、その他の「(2) 薬事法等の一部を改正する法律案について」、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 それでは、黒のNo.12の資料を御用意ください。本資料のタイトル「薬事法等の一部を改正する法律案について」を簡単に御説明いたします。

平成24年1月に厚生労働省の厚生科学審議会で薬事法改正の骨子が示されました。この骨子に従いまして、現在、薬事法改正の作業を進めております。これを厚生労働省と農林水産省が共に連携してやっております。

改正の柱ですけれども、ここに太字でありますように、1、2、3の3つがございます。まず1つ目が「医薬品等の安全対策の取組の強化」でございます。

(1) 目的規定の見直し(保健衛生上の危害の発生又は拡大の防止)、これは薬害エイズとか肝炎ウイルス等のコンタミネーションの事例を想定したもので、医薬品等関係者(国、地方公共団体、関連事業者等)ということで、国家公務員、地方公務員、メーカー等の関連している者には責務を負わせ、それを法律の中に規定するというものです。これま

では当然だろうということで規定はわざわざしていなかったのですが、これをきちんと明示するということでございます。

(2) 製造販売業者に対して、指定された医薬品について、最新情報に基づき添付文書を作成し、農林水産大臣へ届け出ることを義務化。これは人用医薬品の場合は厚生労働大臣に届け出ことになります。最新情報がどれくらいの範囲かをこれから規定いたします。例えば6カ月単位、1年単位とか決めていきますが、副作用情報やコンタミネーションの情報等がありましたら、使用上の注意に反映させて農林水産大臣に届け出ることを義務化することを法律の中に明示するものでございます。

(3) 医薬品等の回収に関する報告範囲の拡大。これは回収命令が出た場合、回収をします報告は来ていたのですが、どれくらい回収しましたとか、回収が終わりましたということまでは義務化されていなかったということで、回収状況を大臣に報告することで、拡大となっております。

2番目としまして「医療機器等の特性を踏まえた制度の構築」でございます。医療機器は今まで医薬品と同じ章の中に承認及び管理のことが書かれていたのですが、かなり医薬品とは性質が違うということで、別の章立てでこれを位置づけるという案に今のところはなっております。

例えどこが違うのかというと、医療機器は非常にバージョンアップが早いということがあります。例えばメーターが1個つきましたとか、スイッチが1個つきましたとか、プログラムがバージョンアップされて新しい解析ツールが加わりましたとか、基本的には同じですが、半年とか早く数ヶ月のサイクルでバージョンアップをどんどんしていきますので、医薬品とは別の位置づけにするということになっております。

(1) 単体プログラムを医療機器として位置づける。これはイメージしにくいのですが、例えば画像診断ソフトでは、エックス線装置からCTスキャナーとかMRI等から得られた画像情報を解析するソフトがあります。現在はこの解析するソフトとハードが一体となって医療機器として承認していますが、コンピューターのハードがかなり高度化してまいりまして、汎用のハードもかなり高性能になってまいりました。モニターなども非常に高性能のものが手に入ります。ということで、画像解析のソフトだけを単独で販売したいメーカー、それを使いたいというユーザーが出てきております。それに対応しまして、プログラムだけで、物質としての実体はございませんけれども、これを医療機器として位置づけまして、単体プログラムだけの申請ができるようにするというものです。現在のハードウェアの普及状況とインフォメーションテクノロジーの進歩に即したものということでございます。

医療機器の工業会のほうから聞き取りをしましたところ、画像解析ソフトのほかにも人工心臓の解析及びコントロールプログラムというものがあるそうです。人工心臓にはいろいろなセンサーがついておりまして、そこから得られる情報に従って心臓の脈拍数などをリアルタイムで変えていくことがあるのですが、そういうものもハードとは別に売りたいというところがあるそうです。画像解析もそうですけれども、一定のハードの要件、例えばCPU

のクロックスピードとか、モニターの解像度、明るさを規定しまして、そこできちんとプログラムが走ることを確認して承認し、プログラムだけとして流通させることが考えられております。

(2) 医療機器及び体外診断薬品の製造業の許可制度の見直しということです。許可制度になっておりますが、少しハードルを下げて、登録という形にするという案になっております。

(3) 医療機器の GMP 調査について、製品ごとに替え製品群ごとに調査を実施するものです。現在、動物用の医療機器は GMP がかかっておりますが、今は品目ごとの調査です。ある製品をバージョンアップしますとか、仕様を少し変えますというものにつきましても事項変更レベルのものになっていきますと、個別の GMP 調査が必要になる場合もございますが、そういうものを一つの群としてとらえまして、同じような系列のものであれば、同じところで同じようなものをつくっているわけですから、それを群として GMP 調査をするという規定に変えるということでございます。

それと関連しますが、＊にありますように、医療機器について、一定期間後の再審査の見直しが検討されています。ということで、再審査期間 4 年～ 7 年経過しますと、バージョンアップが早いものですから、その時点では最初に承認されたものは全然流通していないということになって、薬品のような再審査を設定すること自体が無意味なのではないかということで、これは継続的に有害事象などを見ていきまして、再審査でない形にすることが考えられております。

3 番目は非常に話題の再生医療製品、iPS 細胞などの関係ですが「再生医療製品の特性を踏まえた制度の構築」で、医薬品とは異なる特性を持つ再生医療製品（動物の細胞を培養して作成した皮膚・関節・臓器等）の定義を置きまして、医療現場における実用化を促進するものでございます。

医薬品は化学製品も生物学的製剤もそうですが、例えば 1 万本とか大量に生産をして、その中から 50 本とか 100 本とかを抜き取って品質等をチェックするということで、そのロット全体の品質、有効性、安全性が問題ないということを確認しておりますが、再生医療製品は全部で例えば 20 本とか、それくらいしかできない場合もありますし、均一性からしても化学製品と同じような規定を適用しますと、非常にこれは審査がしにくい、承認されにくいうことになります。

そこで＊にありますように、再生医療製品の期限付き承認制度（早期承認）ということで、仮承認のようなものを与えまして、医療関係者は再生医療製品に係る説明義務（患者（飼育者）への説明や同意取得に係る努力）等を検討しまして、それで承認はした後、追跡調査をして、一定期間経た後に本承認を与えるというような 2 段階の制度を今、考えているところでございます。

この 3 本の大きな柱で薬事法の改正が現在進んでおります。これらの内容はまだ現段階では検討中のものでして、今後変更される可能性もありますので御注意いただきたいのと、予

定としましては来年の通常国会で審議がなされまして、施行は 26 年 4 月 1 日より前ということはないと、今のところの予想としております。

以上です。

○明石部会長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に御質問、御意見等はございますでしょうか。

○中込委員 1 の (2) と (3) は農林水産大臣になっていますが、それでよろしいですか。

厚生労働大臣ではないですか。

○事務局 これは動物用医薬品に関して読み替えておりますので、農林水産大臣になっております。もちろん人用の医薬品は厚生労働大臣です。

○明石部会長 ほかにございますでしょうか。まだ案だということで、これがそのまま国会に出ていくのかどうかはよくわかりませんが、特に御質問がなければ、こういう動きだというのを御了解いただいたということでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○明石部会長 それでは、御了解をいただきました。

5 次回開催日等について

○明石部会長 それでは、本日予定していた議題はこれで全部終了したわけですが、皆様の中で何か追加で御発言はございますでしょうか。

事務局は何かありますか。

○事務局 事務局からは特にございません。

○明石部会長 それでは、本日の議事はこれで終了いたします。

次回の予定につきまして、事務局からお話をあります。

○事務局 御承知のように、薬事・食品衛生審議会の委員改選に伴いまして、当部会の委員の異動があると思われますので、当部会に御所属いただく委員が決まり次第連絡をさせていただきまして、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の午後を次の開催予定とさせていただきたいと考えております。大方の目安といたしましては、平成 25 年 2 月下旬～3 月上旬あたりを考えております。

○明石部会長 次回はまだ決まらないということだそうです。

それでは、事務局、その他に何かありますか。

○事務局 今お話ししましたとおり、来年 1 月でございますけれども、薬事・食品衛生審議会委員の改選がございます。当部会の委員で御退任予定の委員は赤堀委員、甲斐委員、七海委員、山田委員の 4 名でございます。当部会の審議に当たりまして、退任される委員の方々には多大な御協力を賜りましたことに、この場をお借りいたしまして、御礼を申し上げます。

また、本日御出席いただいております七海委員、山田委員には御退任の際しまして、一言御挨拶を賜りたく思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

○明石部会長 七海委員、よろしくお願ひします。

○七海委員 七海です。境先生にも本当にお世話になった一人でございます。薬剤師会も農水部会がございます。その研修会は2月に2回やっております。それは製造業者と販売業者との合同の研修会という我々薬剤師会の中だけでやっておりますので、そのたびに境先生には御無理を申しまして、やってきたところでございます。

お陰で動物用医薬品の製造責任者は薬剤師ですので、販売者責任もあります。研修の人数が非常に多くなりまして、これは年に2回やらなければいけないのではないかとなっております。したがって、私が退いた後も所長のほうには、くれぐれもよろしくお願ひしたいと申し上げます。

私的なことですが、このNo.12は言いたいことはいっぱいございます。取扱注意になっておりますが、本当に遅い。これを検討してきたことは去年の12月でございます。それがいまだに取扱注意で、このような状態というのは何だか遅すぎると考えております。やはり食の安全、日本人の国民の安全を守るのは先生方でございます。また、我々の後輩が出てきた暁には、御指導のほどをよろしくお願ひ申し上げます。

本当に長い間、ありがとうございました。(拍手)

○明石部会長 それでは、山田委員、よろしくお願ひします。

○山田委員 赤堀先生が座長のころに、この部会に参加させていただきまして、明石先生になられて何年やったかよくわからないのですが、4年はお世話になったのではないかと思います。生物製剤調査会のほうから来ておりましたので、大体のここの話題が生物製剤調査会のものが多いという形で、その部分で審議のほうに参加した後なので余り活躍できずに、一般薬とかお魚の薬は全くの素人でわからないことだらけで、勉強させていただきました。余りお役に立たなかつたのではないかと反省しておりますけれども、私個人としては勉強させていただきまして、これから少しずつ自分の糧にしていきたいと思っています。

ただ、生物製剤調査会のほうもかなり長く務めていて、そろそろいいのではないかと思っていたのですが、こちらは終わりになりますが、調査会のほうはまだしばらくお世話になるようですので、もしもとんでもないようなものが出てきましたら、おしかりをいただくようにお願いしたいと思います。

どうも長い間、ありがとうございました。(拍手)

○明石部会長 お二人の委員の先生、長い間、どうもありがとうございました。

それでは、これをもって本日の議事を終了したいと思います。

6 閉 会

○明石部会長 本日は久々に定刻前に終わることができまして、皆様の御協力のお陰だと思います。ありがとうございました。