日　時：平成 27 年 6 月 4 日（火）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	乾　　英夫	上田　雅之
	越久田　健	○尾崎　　博
	鬼武　一夫	河上　栄一
	◎下田　　実	須永　藤子
	関崎　　勉	手島　玲子
	中西　照幸	西川　秋佳
	廣野　育生	山田　章雄

◎：部会長　○：部会長代理

農林水産省

畜水産安全管理課	山本　欣也：課長補佐（薬事審査管理班担当）
	末谷　桃子：水産安全室　水産安全専門官

動物医薬品検査所	山本　　実：所長
	大石　弘司：検査第一部長
	濱本　修一：検査第二部長
	嶋﨑　智章：企画連絡室長
	江口　　郁：審査調整課長
	岩本　聖子：技術指導課長

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

4　議事

【審議事項】

（1）　動物用医薬品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

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞　　頁

① インゲルバック 3 フレックス・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10

（新動物用配合剤））

＊製造販売承認の可否及び再審査期間の指定

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

① ネクスガードスペクトラ11.3、同22.5、同45、同90及び同180・・・・・・・・・15

（新動物用配合剤））

＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

② アドボケート猫用　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21

（新効能動物用医薬品）

＊製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定

③ アドボケート犬用　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24

（新動物用配合剤）

＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

④ アポキル錠3.6、同5.4及び同16　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32

（新有効成分含有動物用医薬品）

＊製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否

＜水産用医薬品調査会関係＞

⑤ 水産用ベネサール」及び「ハダクリーン」・・・・・・・・・・・・・・・・・・・38

（新効能動物用医薬品）

＊製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定

（２）動物用生物学的製剤基準の一部改正について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41

＜動物用生物学的製剤調査会関係＞

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

動物用生物学的製剤基準の各条の一部を改正するもの

【報告事項】 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・44

（１）動物用生物由来製品の感染症定期報告について

（２）動物用医薬品の諮問・承認状況について

５ 閉会

下田部会長　委員の先生方皆様おそろいということですので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催いたします。

初めに、委員の出席状況を確認いたします。本日は、岩田委員、児玉委員、佐々木委員、津田委員、袴塚委員及び森川委員から、御都合により欠席との連絡をいただいております。出席委員数が現時点で14名であり、成立要件の過半数を超えておりますので、当部会が成立していることを御報告いたします。

続きまして、動物医薬品検査所長から御挨拶をお願いいたします。

○動物医薬品検査所長　４月１日付けで所長を拝命した山本でございます。前任は内閣府食品安全委員会でリスク評価の担当の課長をやっておりました。よろしくお願いいたします。何人の方は、引き続き食品安全委員会でもお世話になった方がいまして少し緊張しております。

本日は委員各位の皆様におかれましては、暑い中、またこの遠路ということでお集まりいただき、本当に感謝申し上げます。聞くところでは、この１月に改選が行われたということで任期は２年ということになります。毎回大量の資料を御覧になっていただくというようなことで、大変御負担をおかけしますが、今後、ひとつよろしくお願い申し上げます。

そしてちょっと報告になるのですけれども、先般、薬事・食品衛生審議会のある別の部会で、薬事分科会参加規程第11条、これは利益相反の関係ですけれども、これに抵触する事例があったということで、昨年度末から委員の皆様には製薬企業等からの報酬等について、何度か御確認の調査に御協力いただきまして、大変お手数をおかけしました。本部会においても、１名の方がこの企業の顧問等に就職ということが確認されましたので、全体の対応を今厚生労働省で整理中でございます。最終的には改めて御報告いたしますが、本日は御欠席いただいているところでございます。事務局としても、従前、委員の就任に際して、委員必携というものをお渡しさせていただいておりましたけれども、利益相反について詳細な説明をしっかりしてこなかったのではないかということで、事務局としても反省をしているところでございます。今後、委員の就任前、あるいは就任後も、定期的な説明をして確認をとらせていただくというような手順も、事務局として整理させていただきたいと存じます。今後ともよろしく御協力のほどお願い申し上げます。

○下田部会長　どうもありがとうございました。

続きまして、事務局から配布資料の確認、さらに申請資料作成関与者と利益相反等に関する報告をお願いします。

○事務局　それでは、事務局から配布資料の確認をさせていただきます。お手元にお配りしてあります紙のほうの資料、議事次第がございます。１枚めくっていただきますと配布資料一覧というものがございますので、こちらのほうで御説明をさせていただきます。

まず、事前送付資料といたしましては、今般、閲覧端末ということでパソコンの中に資料を入れさせていただいて、事前の送付資料としてお送りをさせていただいております。皆様のお手元にあるパソコンの今ちょうど書棚が出ている状態になっているかなと思いますけれども、そこのところで赤の資料番号１～10まで順番に並んでいるかと思いますので、そちらのほうを御確認いただいているかと思います。

まずこちらが事前配布資料のNo.１からNo.10ということです。当日配布資料ということで、本日議事次第、この配布資料一覧、出欠表と座席表をいつものようにお配りをさせていただいております。

それから水産用医薬品のハダクリーンと、水産用ベネサールですね。こちらの審議経過票が差しかえになりましたので、こちら紙でお配りをさせていただきました。こちらのほうで御参照いただければと思っております。それからその後ろに、本日の報告事項になります生物由来製品の感染症定期報告、資料No.11、黒のNo.11になります。それから動物用医薬品の諮問・承認状況ということで、黒のNo.12、それから競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員についてという、黒のNo.13の資料、こちらをお配りをさせていただいております。

配布資料につきましては以上になります。お手元の資料で過不足がございましたら、事務局にお申しつけください。よろしいでしょうか。また、御確認いただいている途中でも、何か過不足等ありましたらお申しつけいただければと思います。

それでは、続きまして本日の審議事項に関する競合品目・競合企業リスト並びに基準の改正等により影響を受ける企業ということで、資料番号黒の13番、紙の資料、こちらでご説明を差し上げますので、黒の13番をお手元に御用意ください。

まず、１枚めくっていただきまして、本日の審議品目、１品目目でございますインゲルバック３フレックスというもの、こちら申請者が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ものです。こちらに関しまして、競合品目３つ挙げてございます。ポーシリスＰＣＶ、株式会社インターベット、２品目目、サーコバック、メリアル・ジャパン株式会社、３品目目に、レスピシュアワン、ゾエティス・ジャパン株式会社のものでございます。これらの３つの競合品目を選定した理由ですけれども、申請製剤、豚サーコウイルス２型、マイコプラズマハイオニューモニエ及び豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスの３種類の病原体に起因する疾病を対象としたワクチンということで、同種の製剤は今承認されていないのですが、単味のもので販売高の多いものから順に選定をしましたということで、この３つが挙げてございます。詳細は下に書いてございます。

次のページから後が、資料作成委員の関与リストになっております。こちらの詳細な説明は省かせていただきますが、関与リストがずっと並んでおりますので、お目通しいただければと思います。

その次、６ページに飛ばせていただきますが、本日の審議品目、２品目目、ネクスガードスペクトラになります。こちらは申請者、メリアル・ジャパン株式会社でございます。こちらに関しては、競合品目については１品目だけ挙げてきてございます。パノラミス錠Ｓ、同M、Ｌ、LL、XLのシリーズ、競合企業名が日本イーライリリー株式会社でございます。選定理由ですが、犬糸状虫症の予防、ノミ、マダニ及び内部寄生虫に有効な経口製剤であるということで、こちらを選定したということでございます。

７ページ目から以降、このネクスガードに関する資料作成関与委員リストということでついてございます。

１枚めくっていただきまして、９ページ目になります。本日の審議品目の３品目目です。アドボケート猫用、こちら申請者がバイエル薬品株式会社のものでございます。競合品目として、ゾエティス・ジャパンのレボリューション６％、１品目を挙げてございます。この選定理由ですが、申請品目とフィラリア症予防及びノミ、ミミヒゼンダニ、猫回虫の駆除の効能・効果並びに剤型が同一ということで、これを挙げているということでございます。

次のページから申請資料作成関与委員リストということでページがついております。御覧ください。

１枚まためくっていただきまして、12ページ目になります。こちらが本日の４品目目のアドボケート犬用、同じくバイエル薬品株式会社のものです。競合品目として、２品

目です。レボリューション12%、ゾエティス・ジャパン株式会社のもの、それからパノラミス錠S、M、L、LL及びXLということで、日本イーライリリー株式会社のもの、こちらが競合品目に挙がってございます。選定理由ですが、競合品目１番目、申請品目と犬糸状虫症の予防、ノミの駆除の効能・効果並びに剤型が同一ということ、２品目目については申請品目と犬糸状虫症の予防、ノミ、犬回虫及び犬鉤虫の駆除の効能・効果が同一ということで挙げてきてございます。

以降、関与委員リストになります。お目通しをいただければと思います。

２枚めくっていただきまして、16ページ目になります。本日の５品目目です。アポキル錠3.6、同5.4、同16、ゾエティス・ジャパン株式会社、申請者になっております。こちらは競合品目３つ、アトピカ10、25、50、100mgカプセル、ノバルティスアニマルヘルス株式会社のもの、それからシクロキャップ25、50、こちらは三宝製薬株式会社のものです。それからインタードッグ、東レ株式会社ということで、これらの品目の選定理由ですが、犬のアトピー性皮膚炎に伴う症状の緩和を効能・効果とする免疫抑制剤であるためということで、これらを挙げてございます。

次ページからは、同じく関与委員等リストになります。御確認をいただければと思います。

２枚めくっていただきまして、本日最後の競合品目・競合企業リストになりますが、こちらは水産用医薬品、水産用ベネサール、申請者はあすかアニマルヘルス株式会社のもの。競合品目はないということで、その理由ですけれども、クロマグロの住血吸虫に対する効能・効果、この取得をするものは、水産用ベネサールと共同開発のハダクリーン、バイエル薬品株式会社が初めてであるため、競合品目は存在しないということでございました。

次のページをめくっていただきますと、申請資料作成関与委員リストになってございます。

それから同じくハダクリーンです。こちらバイエル薬品株式会社、共同開発のものということです。こちらも同じ、競合品目なし、同じ理由ということになっております。

次のページが関与委員のリストということになっております。

それからその次のページ、25ページ、最後のページになりますが、動物用生物学的製剤基準の一部改正について、影響を受ける企業リストということで、基準名、豚オーエスキー病生ワクチントコフェロールアジュバンド加溶解溶液、こちらになっています。

これは影響を受ける企業としては、松研薬品工業株式会社。それから豚サーコウイルスのほうは、影響を受ける企業、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。それからツベルクリンに関しては、影響を受ける企業、一般財団法人化学及血清療法研究所ということで、これらの会社が挙がっております。

競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員についての説明は以上となります。

○下田部会長　ありがとうございました。

ただいまの事務局からの説明について、何か御質問、御意見があればお願いいたします。いかがでしょうか。

関崎先生、お願いいたします。

○関崎委員　前に御説明あったかもしれないのですけれども、この委員のリストの中で、不明というのがあるのですけれども、この不明というのは該当なしと同じと考えていいのでしょうか。

○事務局　不明に関しては、調べた限りで該当者はいないのだけれども、それ以上はわかりませんでしたということなので、該当なしということで私たちも返してはいるのですけれども、正直に不明と書いてきておられるということだと思います。

○関崎委員　この用紙の記載注意事項という一番下には、関与がない場合は該当なしと記載することと書いてあるのですけれども、それをあえて不明と書くということは、何か該当なしに該当しないということなのかなというふうに思えるのですけれども、そういう記載ってちょっとよくないのではないかと思うのですが。

今回、やたら不明がたくさんあるので、変だなと思ったのですけれども。

○事務局　すみません、私どももちょっとここのところの整理、どうしようかなとちょっと悩んではいるので、ちょっと整理をして、また御説明ができるようにしたいと思っております。

○下田部会長　ほかにいかがでしょうか。委員の先生方、よろしいでしょうか。

それでは、競合品目・競合企業については御了解いただいたということで、これに基づいて委員からの申し出があった状況について、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局　それでは、各委員の先生方からの申し出状況について御説明をいたします。御提出いただいた利益相反に関する御報告を取りまとめた結果、本日の審議について、委員の方で審議に御参加いただけない、あるいは議決に御参加いただけない委員はございませんでした。事務局からは以上です。

○下田部会長　ありがとうございました。先生方、よろしいでしょうか。

それでは、議事に入ります。議事次第の順に進行いたします。まずは審議事項（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の①インゲルバック３フレックスの製造販売承認の可否及び再審査期間の指定について、動物用生物学的製剤調査会座長の山田委員から御説明お願いいたします。

○山田委員　インゲルバック３フレックスは、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から申請された豚サーコウイルス２型不活化抗原、マイコプラズマハイオニューモニエ不活化抗原、豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス乾燥抗原を有効成分とする豚用の混合ワクチンであります。

本製剤は、平成27年１月29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、事務局のほうから説明がございます。よろしくお願いします。

○事務局　それでは、御説明申し上げます。まずパソコンの今書棚の画面にいらっしゃるかと思うのですが、資料１をダブルクリックをお願いいたします。今、動物用医薬品製造販売承認審議経過票というものが表示されましたでしょうか。

まず、審議の御説明、内容に入る前に、この電子化、閲覧ソフトの操作方法について簡単に確認させていただきたいと思います。まず、画面右上に自由と書かれているアイコンがあるかと思います。ここをクリックしていただきまして、委員の皆様方におかれましては、青色の聴講者というところをクリックをお願いいたします。この場では私が発表者になりまして、私が見ている画面に皆様同期するように設定をいたします。

発表中、一点操作をお願いしたい点がございます。この聴講者モードというのは、私、発表者と同じページに自動的に同期されるのですけれども、表示されているページの上下までは同期されません。そのため、もし画面の下のほうなどを見たい場合は、キーボードの十字キーを使っていただいて、上下で画面の上下を動かしていただきたくお願いいたします。それでもし十字キーで動かない場合は、一度マウスなどで文字が書かれている部分をクリックしていただくと、上下に動くかと思います。

そのほかの機能として簡単に説明いたしますが、その十字キーの左右というのは、ペ

ージをめくるキーになります。また、マウスのホイールの操作なのですが、これは画面の拡大縮小になります。そして、画面の左上に書棚というのがあるのですが、ここのすぐ右側に、今、資料１（1/516）となりますが、これはページ番号を示しておりまして、516ページ中の１ページというのを示しております。私が今操作していまして、６ページ、７ページ、８ページと動くかと思います。ただ、このページの中で下を見ようと思うと、私は今、下を動かしているのですが、恐らく委員の皆様の画面におかれましては動いていないかと思いますので、下を見たいときは十字キーの上下操作をお願いいたします。

また、この説明の後に御審議になるかと思いますが、その際、もし御発言する際に、ほかの委員の先生方にページを指し示したい場合は、画面の右上の聴講者というところを発表者にしていただくと、ほかの委員の先生方がそのページが表示されるかと思います。

以上です。簡単ですが、操作方法について何か御不明な点等ございましたらお願いいたします。

○山田委員　マウスが非常に動きがのろいのですけれども、これは調節できないのですか。コントロールパネルはないみたいなのだけれども。マウスのせいかな。

○事務局　コントロールパネル等を非常に制限している関係で、マウスのそういった操作もちょっと制限されておりまして、マウスによっても実はマウス単体のスピードの違いもありますので、そこでちょっと何かお試しいただければというふうに思います。

○事務局　それでは、内容の説明のほうに入らせていただきたいと思います。今、１ページ目の審議経過票をお願いいたします。１、販売名、インゲルバック３フレックス、３、申請者名、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より申請されているものでございます。４、成分及び分量でございますが、豚サーコウイルス２型不活化抗原、それと豚マイコプラズマハイオニューモニエ不活化抗原、少し画面を下げていただくと、豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス乾燥抗原、この３つの有効成分を含む豚用の３種混合ワクチンでございます。

こちらの製品、容器が３つパッケージされておりまして、それぞれに有効成分が１つずつ入っている製品でございます。それぞれの容器に含まれるものは、既に承認を得ている単味ワクチンと同一のものです。今回の申請製剤は、既に承認されている３種類のワクチンを組み合わせたもの、そしてその組み合わせが初めてということになりまして、本日は新動物用配合剤として御審議いただくものでございます。

下のほうに行きまして、５、用法及び用量でございます。豚サーコウイルス２型不活化抗原、マイコプラズマハイオニューモニエ不活化抗原及び豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス乾燥抗原のそれぞれ全量を混合したものの２mLを３～５週齢の子豚の頚部筋肉内に１回注射する、でございます。

６、効能または効果でございますが、豚サーコウイルス２型感染に起因する死亡率の改善、発育不良豚の発生率の低減、増体量の低下の改善、臨床症状の改善及びウイルス血症発生率の低減、豚マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成抑制及び増体量低下の軽減、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でございます。こちらは単味のそれぞれの効能をあわせたものとなってございます。

次のページに移ります。７、生物学的製剤調査会審議結果でございます。こちらは平成27年１月29日の審議において、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、新動物用配合剤ということで６年とする、でございます。なお、この際、資料に少し不備がございまして、具体的には概要書の14の臨床試験のところなのですが、少しまとめ方に誤記等が見られたため、それを正確に記載するよう御指摘がございまして、それを修正したものが本日の資料でございます。

続きまして、少しページを飛びまして、205ページに移りました。こちらは概要書の開発の経緯に関する資料でございます。表１－８というものが中段あたりにありますので、少し画面をずらしていただきたくお願いいたします。表１－８、ＰＭＷＳ陽性豚におけるその他の呼吸器疾病病原体の陽性率とございます。こちらはまずＰＭＷＳというのは、離乳後多発性発育不良症候群のことでございますが、この表はそのＰＭＷＳ陽性の豚における病原体陽性率を示したものでございます。左側が検出された病原体名、右側が陽性率となってございます。左側の病原体名のＰＣＶ２というのがサーコウイルス、Ｍｈｐがマイコプラズマ、ＰＲＲＳが豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルスでございます。表の右側の陽性率の上から３行目、４行目、５行目を御覧いただくと、陽性率が33％、19％、15％と、比較的高い率を示してございます。これらはＰＣＶ２、Ｍｈｐ、ＰＲＲＳの混合感染を示しておりました。したがいまして、このワクチンによって、これらの疾病を包括的にコントロールすることが重要であることが示唆されてございます。

海外におきましては、豚のストレスの軽減でしたり、ワクチン接種の作業の効率化を目的に、この３つのワクチンの用事混合投与が承認されてございます。そのため、日本

においても同様に、用事混合製剤を規格いたしましたものがこの申請製剤でございます。本剤はワクチン接種に伴う豚のストレスを軽減し、その作業効率化を期待することができます。

続きまして、356ページに移ります。こちらは安全性試験に関する資料です。こちらのページの中段あたりに表９－１がございます。こちらは安全性試験の要約でございます。左側に項目がございまして、方法という項目をお願いいたします。この項目の中にさらに表１、試験設計というものがございます。この表１の左側の項目に安全性試験がございます。こちらには試験群として３群が設定されていることが記載されております。試験のデザインとしては、対照群、常用量群、５倍用量群の３群を設けていまして、ワクチン接種後、21日間観察した後に剖検しまして、本剤の安全性を確認してございます。

続きまして、390ページに移ります。こちらは薬理試験に関する資料でございます。表10－１、試験設計をお願いいたします。こちらは薬理試験のうち、サーコウイルスの攻撃試験を行ったものでございます。表の左側に３つの群が設定されてございます。３フレックスと書かれたものが、本申請製剤を接種した群、対照群は蒸留水を打ったネガティブコントロールです。隔離対象と書かれたものは、攻撃を行わない群でございます。この試験はワクチン接種後に31日目に病原性のあるサーコウイルスで攻撃を行いまして、臨床症状などの観察を行っております。結果については表等では説明いたしませんが、増体量及びリンパ節における炎症、リンパ球の減少、ＰＣＶ２抗原の検出率の指標において、対照群との間に有意差を認めてございます。

そのほか、薬理試験では同様にマイコプラズマ、ＰＲＲＳでも攻撃試験を行っておりまして、申請製剤の有効性を確認してございます。

続きまして、412ページに移動いたしました。こちらも薬理試験になります。表10－38、ＰＣＶ２抗体価の個体別成績でございます。こちらは３つの抗原を同時に免疫した場合の抗体応答に、相互作用があるかどうかを確認した試験でございます。表の一番右側の３フレックスが今回の申請製剤を投与した群でございます。右側から３番目のＣｏｍｂｏＭＩＸ投与群は、サーコウイルスとマイコプラズマの２種混合ワクチンでございます。この群と比較したところ、サーコウイルス２型に対する抗体応答には、差が認められておりませんでして、相互作用はないと結論されてございます。同様に、別の試験でマイコプラズマ、ＰＲＲＳについても、相互作用がないことを確認してございます。

続きまして、446ページ、こちらは臨床試験になります。表14－１は２カ所の農場で実

施した臨床試験の概要が示されてございます。左側の項目のうち、上から６つ目に供試動物数がございます。こちらには治験の群の内訳がございまして、被験薬群、対照群、無投薬群の３群が設定されてございます。被験薬群はこの申請製剤を接種した群でございます。対照薬群は、こちらはポジティブコントロール群になりますが、既承認のＰＲＲＳの単味ワクチンをまず打ちます。その後に１週間後、サーコウイルスとマイコプラズマの２種混合のこちらも既承認製剤になるのですが、その混合ワクチンを打ちます。結果的には申請製剤と同様の３種類のワクチンが接種されるのですが、対照薬群の場合は打ち方が２回になってございます。それと無投薬群は何も接種しないものでございます。こちらの用法でワクチンを接種し、20週間観察を行ってございます。

続きまして、448ページをお願いいたします。こちら表14－２－１、有効性評価のまとめでございます。この表において、臨床試験において、予定する効能・効果が示されたことが説明されております。まず、表の一番上に項目が並んでございます。左側から予定する効能または効果、予定する効能または効果の評価項目、農場、被験薬群と対照薬群の統計解析結果、そして評価でございます。この表は被験薬群とポジティブコントロールを比較したものでございます。

続きまして、上から２段目を見ていただきますと、まず予定する効能・効果として、サーコウイルス２型感染に起因する死亡率の改善、ＰＲＲＳウイルスによる子豚の生産阻害の軽減でございます。これの評価項目としては、死亡率を置いてございます。農場、一番下のＡ＋Ｂ、総合評価でありまして、既承認のものと比べて有意差なしということで有効という評価を行っております。同様に、ほかの効能・効果についても全て評価をしておりまして、有効と判断されてございます。

続きまして、450ページをお願いいたします。表14－２－２、安全性評価のまとめでございます。評価項目として接種反応、異常臨床症状の発現率、臨床症状スコア、重大な副作用、増体量を確認いたしまして、安全と評価してございます。

以上で説明を終えます。本製剤は既に承認されている単味ワクチン、あるいは２種混合ワクチンを組み合わせて、同時に３種類のワクチンの効能を期待する３種混合ワクチンになります。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○下田部会長　ありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、御意見、御質問等があればお願いいたします。

先生方、いかがでしょうか。特にないようですので、御承認いただいたということに

させていただいて、先生方よろしいでしょうか。

それでは、御承認いただいたものと認めます。

○事務局　ありがとうございます。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年といたします。

○下田部会長　続きまして、動物用一般医薬品調査会関係の①ネクスガードスペクトラ11.3、同22.5、同45、同90及び同180の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員から御説明をお願いいたします。

○河上委員　ネクスガードスペクトラは、メリアル・ジャパン株式会社から申請されましたアフォキソラネル及びミルベマイシンオキシムを有効成分とし、犬糸状虫の寄生予防、ノミ及びマダニの駆除、犬回虫、犬小回虫、犬鉤虫及び犬鞭虫の駆除を効能または効果とする錠剤であります。本申請製剤は、平成27年４月22日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了いたし、本部会に上程されたものであります。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新動物用配合剤ということで６年、原体及び錠剤は毒劇薬に指定しないことが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から御説明があります。

お願いいたします。

○事務局　それでは、書棚の中から資料２と書かれた資料をクリックしていただきまして、資料を開いていただけますでしょうか。お開きいただきましたら、右側のモードを聴講者モードに切りかえていただければと思います。

なお、ちょっとしたことでございますけれども、なかなかちょっと画面のサイズがありますけれども、この右上の検索と書かれた左に、ちょっとよくわからないものがございますけれども、これを押していただきますと、左半分がしおりとかのカラムになるわけなのですけれども、このカラムにしていただきまして、真ん中の緑色の仕切りが自由に左右に動くようになっています。これを動かしていただきまして見やすい画面の大きさにしていただければ、画面の大きさはそのまま維持されると思いますので、それで見やすいところにしていただければと思います。

発表者、聴講者と書かれた右上のところの２つ左のほうに、点があって線がある、ち

ょっとそういうアイコンがあるのですけれども、そのアイコンを押していただくと、左半分がしおりとかの何かカラムになるのですね。それを開いていただきますと、左半分がカラムになって、真ん中の緑色の仕切りが自由に左右に動くようになっていまして、それで画面のサイズが固定されるようになるわけなのですね。それで適切なところに固定していただければ、見やすいかというふうに思います。

それでは、説明させていただきます。本製剤は、ただいま御紹介いただきましたけれども、販売名、ネクスガードスペクトラでございます。申請者はメリアル・ジャパン株式会社でございます。有効成分はアフォキソラネル及びミルベマイシンオキシムでございます。用法・用量でございますけれども、体重１kg当たりアフォキソラネル2.5mg及びミルベマイシンオキシム0.5mgを基準量として、投与する経口製剤でございます。効能又は効果は、犬糸状虫の寄生予防、ノミ及びマダニの駆除、回虫（犬回虫、犬小回虫）、鉤虫（犬鉤虫）及び鞭虫（犬鞭虫）の駆除でございます。

それでは、概要書に従いまして御説明申し上げます。まず、起源又は開発の経緯でございます。アフォキソラネルの有効成分でございますけれども、一般的にはイソオキサゾリン系というふうに言われている新規の化合物でございます。これは経口で使える非常に安全性の高い成分でございますけれども、それをもちまして、ノミ・マダニに対して優れた殺滅性を持つ、そういった作用を使っております。化学構造といたしましては、こちらのほうに示したものでございます。実はこれは既に単剤のネクスガード、スペクトラがつかないネクスガードとして、既に承認されて市販されているものでございます。

本剤の特徴といたしまして、特に経口投与してから30分後から殺滅作用が発現すると。非常に作用が速いということが一つの特徴でございます。

続きまして、ミルベマイシンオキシムでございますけれども、こちらのほうはもう既に古くからよく使われている成分でございますけれども、いわゆるアベルメクチン系統に分類されるような、マクロライドの駆虫薬でございます。一般的にはフィラリア症の予防薬として使われることが多いものでございますけれども、作用といたしまして、一応消化管内の寄生虫その他にも、抗寄生虫スペクトルを持っておりますので、こちらのほうも本剤の効能または効果に入っているものでございます。

続きまして、この配合理由でございますけれども、一方で殺虫剤を用いまして、ノミ・マダニを駆除すると。それに対しましてミルベマイシンオキシムでフィラリアの予防と消化管内寄生虫等を駆除するという構造がありますけれども、単純に申し上げます

と、犬の飼い主にとって利便性が高いということを記載しておりますけれども、１回の投与で両方の効能が得られるということで、飼い主の手間もしくはやはり経口薬投与がなかなか難しいような症例もございますので、そういった意味では非常に大きなメリットがあるのではないのかなというふうに思います。

また、以降、疾病の概要、発生状況等ございますけれども、特にマダニに関しましては近年一般的なマスメディア等でも報道されておりますように、やはりマダニが媒介するような感染症等、話題になっております。こういったものに対して本剤が一つの寄与をするのではないかというふうに期待されているものでございます。

続きまして、このページの下のほうでございますけれども、人に対するリスクというところで記載されているものでございますけれども、特に輸入される医薬品など、海外でこういった人に対するリスクを検証している製剤等ございますけれども、スポットオン製剤等ではよくされておりますが、本剤は経口製剤でございますけれども、一応この人に対するリスク、誤飲ですとか、そういったものも含めたリスクを検証しているところでございますけれども、それによりましていわゆる暴露マージンといわれるものでございますけれども、毒性値に対してどれぐらいの余裕を持っているのかというようなところですが、およそアフォキソラネルもミルベマイシンも、100程度の暴露マージンを持っているということで、安全というふうに評価されているものでございます。

続きまして、これは横のほうになっておりますので、ちょっとあれですが、同種同効薬一覧でございます。申請当時、最も本剤に近いような製剤といたしまして挙げられておりますのは、日本イーライリリー株式会社が持っておりますコンフォティス錠でございます。こちらはスピノサドを有効成分とするものでございますが、同じように経口によりましてノミ・マダニを駆除するものでございます。このコンフォティス錠は、アベルメクチン等のマクロライドの駆虫薬は含んでおりませんけれども、実は本申請以降に承認されたもので、パノラミス錠というのがございまして、こちらのほうはこのスピノサドにミルベマイシンオキシムを配合した製剤が承認されております。こちら承認は平成25年11月５日でございますけれども、現時点ではこのパノラミス錠が一番近い類薬ということになるかというふうに考えております。

こういったプロファイルを持つものがございますけれども、新配合剤として申請されております。添付されている資料といたしましてはこちらのほうございますように、物理的・化学的試験、製造方法に関する資料、安定性に関する試験、急性毒性に関する試

験。急性毒性は既承認の成分ばかりでございますので、各成分が干渉するかどうかということを中心に行っております。その他、特殊毒性に関する資料、対象動物を用いました安全性試験、特にアベルメクチン系のものを配合しておりますので、コリーにおける安全性試験を特にやっております。その他、効力を裏づける試験、用量確認試験等でございます。並びにこちらのほうございますけれども、薬物動態に関する資料をつけておりまして、最後に臨床試験に関する資料を添付しております。臨床試験は、全て４本の臨床試験を国内で行っております。臨床試験は犬糸状虫、ノミ・マダニ、消化管内寄生虫等、対象となる寄生虫ごとに試験を行っております。

それ以外に、国外の野外臨床試験が添付されているものがございます。この中でメーンとなります国内の臨床試験につきまして、簡単に御説明申し上げます。まとめた表がございますので、こちらのほうを御覧いただきながら御説明申し上げますが、まず犬糸状虫に関する国内臨床試験でございます。こちらのほう、2012年５月から2013年７月に本邦におきまして行われました。投薬群は本剤でございますが、対照群といたしまして、モキシデック錠を用いております。こちらのほうはモキシデクチンの単剤でございます。国内症例数は投薬群44症例、対照群40症例の群間並行比較試験でございます。その結果でございますけれども、有効性といたしまして、犬糸状虫症の予防ということでございますので、抗原検査、ミクロフィラリア検査を一定期間後に行いまして、フィラリアが寄生していないかという有効率を調べておりますけれども、その結果、両製剤ともに有効性は100％という結果が得られております。また、安全性に関しまして、本投与群で特に安全性に関する有害事象は見られておりません。

続きまして、ノミに対する国内の臨床試験のものでございます。こちらのほうは対照群は、先ほども○○として○○○させていただきました○○○○を使っております。供試頭数は真ん中上ぐらいでございますけれども、供試頭数は本薬71頭、対照群○頭でございます。統計解析のところで見ていただければと思いますけれども、有効性の統計解析でございますけれども、２日目と30日目にスコア化された評価項目につきまして、非劣性検定を行っております。その下の結果のところの一番右のほうに、非劣性マージンと書かれたところがあるかと思いますけれども、非劣性マージン○.○、すなわち○％までは95％信頼限界で劣っていても非劣性と認めるというマージンをとっております。その結果でございますけれども、投薬群、対照群、両方とも非常に高い有効率を示しておりまして、ほぼ100％に近いような有効率を示しております。ですので、非劣性検定を行

っておりますけれども、結果的にはほぼ100％の有効性が両方とも得られているというところでございます。失礼いたしました。すみません、もう一度ちょっと簡単に御説明申し上げます。

本試験、ノミに対する国内での臨床試験でございます。対照群といたしましては真ん中のほうございますけれども、先ほども○○○いたしました○○でございます○○○○を対照群に置いております。供試頭数は本剤投与群が71頭、対照群は○頭でございます。下のほう、統計解析のところでございますけれども、本試験の統計解析は２日目と30日目に有効性の評価をスコアにとりまして、それの非劣性で検定しております。非劣性マージンは右のほうにございます。その結果、下の右側にございますけれども、○％でございます。結果といたしましては、両方ともほぼ100％に近い有効率でございましたので、非劣性検定につきましては、参考扱い程度ということになりますけれども、良好な有効率が得られているものでございます。

なお、下のほう、安全性のところでございますけれども、本剤投与群で軽度な事象でございますけれども、５頭に有害事象が見られております。こちらにつきまして、少し飛びますけれども、安全性評価のところで有害事象の一覧として表14－１－６がございますけれども、この中で投薬群と対照群に関しましてございますけれども、主に見られておりますのは、虚脱、歩行困難等、そういったいわゆるふらつきのようなもの、もしくは食欲低下等、消化管に関する兆候がよく見られております。しかしながら、因果関係につきましては、右側のカラムにありますように、いずれも因果関係としてはなしとの評価を得ております。

続きまして、マダニに対する国内の臨床試験でございます。こちらのほうも真ん中のほうの試験群というところにございますけれども、対照薬といたしましては○○の○○○○を使っております。対象はマダニが自然寄生している犬でございます。供試頭数は本剤投与群71頭、対照群は○頭でございます。評価方法としましては、有効性はマダニの寄生数を使いまして、各試験日における寄生数の減少率で見ております。その結果でございますけれども、やはり下のほう、有効性のところ、投薬群のところを見ていただければと思いますけれども、ほぼ0.96、96％以上と、非常に良好な駆除率が得られております。

安全性のところでございますけれども、本薬投薬群のほうには、安全性スコアにカウントされるような有害事象は認められておりません。

続きまして、消化管内寄生虫における国内臨床試験に移らせていただきます。こちらのほうは、真ん中少し上のほう、試験群というところでございますけれども、対照薬としましては、ドロンタールプラスを使っております。ちなみに、ドロンタールプラスといいますのは、有効成分プラジクアンテルとパモ酸ピランテル、フェバンテルの３剤の合剤でございます。こちらを対照薬としておりまして、評価方法は真ん中のほうにありますが、14日目の寄生虫検査の結果をもとにして、虫卵数の減少率等を用いて評価しております。結果として最もわかりやすいもの、真ん中、少し右あたりでございますけれども、虫卵減少率というところがございます。こちらのほうで本薬、投薬群等を見ていただきますと、ほぼ100%に近い数字が得られております。

安全性に関するものにつきましても、本試験におきまして特に有害事象等は認められておりません。

最後に消化管内寄生虫に関する国外の臨床試験ですけれども、こちらのほうは参考程度でございますけれども、結果といたしまして、真ん中、有効性のところ、虫卵減少率というところを見ていただければと思いますけれども、やはり国内試験と類似の99%以上の高い有効率を得られております。

以上のような結果をもちまして、最初のところに戻りますけれども、平成27年４月22日の動物用一般医薬品調査会におきまして御審議をいただきました。その結果、本部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただいております。なお、原薬及び製剤は毒劇薬に指定しないこと、再審査期間は６年とするとされております。

説明は以上でございます。よろしく御審議お願いいたします。

○下田部会長　ありがとうございました。ただいまの説明につきまして、御意見、あるいは御質問等あればお願いいたします。

先生方、いかがでしょうか。特に先生方から御意見ないようですので、御了解をいただいたということで、先生方よろしいでしょうか。

それでは、御承認いただいたということにいたします。

○事務局　ありがとうございます。

それでは、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで６年間、原体及び製剤は毒劇薬に指定しないこととさせていただきます。ありがとうございます。

○下田部会長　続きまして、同じく動物用一般医薬品調査会関係の②アドボケート猫用の製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員から御説明をお願いいたします。

○河上委員　アドボケート猫用は、バイエル薬品株式会社から申請されましたイミダクロプリド及びモキシデクチンを有効成分とする液剤であります。本申請は、猫の犬糸状虫症を効能または効果に追加するものであります。本申請製剤は、平成27年４月22日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。なお、調査会の審議結果、再審査期間は、新効能動物用医薬品ということで、２年と判断されました。詳細に関しましては、事務局から御説明があります。お願いいたします。

○事務局　それでは、書棚から資料３のファイルをお開きください。それではモードを聴講者のほうに切りかえていただければと思います。

本申請にかかります販売名はアドボケート猫用、申請者はバイエル薬品株式会社でございます。成分及び分量は、１mL中にイミダクロプリド100.0mg及びモキシデクチン10.0mgを含有する液剤でございます。

本申請は、アドボケート猫用につきましては既承認のものでございまして、今回は効能を追加する事項変更の申請でございます。追加する効能または効果でございますが、６番のところを見ていただければわかりますが、アンダーラインを引いております犬糸状虫症の予防、これが今回追加で申請されております効能でございます。それに伴いまして、用法・用量のところが、犬糸状虫症の予防の用法・用量が下線部でございますが、追加されております。

それでは、概要書に従いまして御説明申し上げます。それでは、459ページでございますけれども、起源または開発の経緯から御説明申し上げます。本製剤は先ほども申し上げましたように、既に承認されているアドボケート猫用に、犬糸状虫症の予防を追加する効能追加の事項変更申請でございます。本製剤でございますけれども、承認されましたのは、2012年でございますけれども、実は最初に申請されましたのは、６ページ一番下のところにございますけれども、2002年でございました。これは次に御審議いただきますアドボケート犬用と同時のものでございますけれども、こちらで承認申請を行ったのでございますけれども、事務局審査の過程におきまして、安全性等の問題から一旦申請を取り下げております。

次に460ページにまいりますけれども、その上で、この件につきまして、動物用一般医薬品調査会に相談を行いまして、その結果、調査会から御意見をいただきました上で、2010年に６月15日に再度申請を行っております。その結果、2012年９月14日に今回追加いたします効能の犬糸状虫症の予防を除きます、ノミ、ミミヒゼンダニ、猫回虫、猫鉤虫の駆除の効能・効果で承認をされております。今回はこのときに効能を取得することができませんでした犬糸状虫症の予防を追加するために申請されております。

その下に、開発の経緯等がございますけれども、一般に猫の犬糸状虫症といいますのは、発症しますと予後不良というふうに言われておりますけれども、発生頻度等からすると、それほど多くはない疾患でございます。しかしながら突然死の原因になっているというふうな報告もございますので、罹患しますと非常に困難な疾患でもございます。

また、猫の犬糸状虫につきましては、やはり猫の体内で感染しました糸状虫が成長する大きさ、数等も限られておりまして、その診断等も非常に難しいものがあるというふうに言われております。そのことから、本剤の最初の承認のときには、犬糸状虫症に関しては臨床試験を行わずに申請をされてきたものでございますけれども、やはり臨床試験は必要との判断がございまして、犬糸状虫症は効能から削除したわけでございます。

今回は、この犬糸状虫症の診断につきましても、多数の診断の方法等を組み合わせることを工夫いたしまして、臨床試験を行って申請をされております。また、本申請の特徴といたしまして、猫の犬糸状虫症といいますのは、非常に感染の症例自体が非常にまれな症例でございます。そういうことからかなり多数の症例を臨床試験で入れたとしても、実際に感染のリスク、またはそのリスクにさらされた猫がそのうちどれぐらいいるのかというと、非常にそれは限られたものになってまいります。このことは動物用一般医薬品調査会でもご議論いただいたわけでございますけれども、そういったことから本申請におきましては、薬理試験におきまして人工感染をさせた猫に対する有効性、もしくは外国で非常に感染リスクが高い地域で行われた臨床試験を薬理試験として添付いたしまして、それと国内での臨床試験の結果をあわせた上で判断を行っているわけでございます。

続きまして、同種同効品でございますけれども、本剤と同種同効品になるもの、直接のものはなかなか見つけるのが承認されているものでない状況でございますけれども、あえてここの479ページでございますけれども、経口薬でございますけれども、ここにございますカルドメックチュアブル、これはイベルメクチンの製剤でございますけれども、

本剤は犬糸状虫症の寄生予防と、猫回虫、猫鉤虫の駆除を効能に持っているものでございます。また、次の482ページには、セラメクチン製剤でございますが、レボリューション６％がございます。こちらのほうは滴下製剤でございますけれども、猫のほうに関しましては、犬糸状虫とノミに対する効能、またダニ、それから回虫の駆除を持っております。ですので、レボリューション６％が効能としては最も近い類薬というふうになるかと考えております。

以上のような申請でございますけれども、効能の追加の事項変更申請ということもございまして、544ページを表示させていただいておりますが、本申請に添付されている資料につきましては、起源または開発の経緯のほかは、安全性に関する試験、効力を裏づける試験資料、次の545ページでございますけれども、それに加えまして臨床試験の資料が添付されて申請をされているものでございます。

この中で先ほど申し上げましたように、本申請におきましては薬理試験も非常に重要な資料となりますので、薬理試験から御説明申し上げます。512ページでございますけれども、犬糸状虫の予防効果を確認した資料でございます。こちらのほうは犬糸状虫の感染幼虫を１頭当たり100匹人工感染させまして、それに本剤を投与いたしまして、170日後に剖検を行いまして、犬糸状虫の寄生を確認した試験でございます。これによりますと、本剤投与群では犬糸状虫の幼虫の駆除率は100％であったということでございます。

次に520ページにまいりますけれども、このように薬理試験をもちまして本邦におきまして臨床試験を行っております。下の表14－１にございますけれども、ここに概要として書かれておりますけれども、本邦におきまして2012年から2013年にわたりまして、本剤投与群といたしましては46頭、対照薬としまして、先ほどもありましたセラメクチン製剤でありますレボリューションを使いまして、対照薬には42頭を割りつけまして試験を行っております。

次のページ、521ページでございますけれども、結果について簡単に御説明申し上げます。真ん中あたりでございますけれども、有効性の結果のところで、有効性評価の対象といたしましては本剤投与群46症例の中で、有効率のところは対照薬も同じでございますけれども、有効率としては100％の結果が得られております。また、安全性に関しましてはその下でございますけれども、重篤な有害事象として腎臓リンパ腫等が見られておりますけれども、これらは本剤の投与とは因果関係が否定されております。重篤でない有害事象については、15例見られておりますけれども、そのほとんどは関係ないと判断

されたようなものでございますし、本剤の有用性を否定するというような有害事象ではございませんでした。

最初、１ページに戻ります。以上のような試験資料につきまして、事務局審査を終えまして、平成27年４月22日の動物用一般医薬品調査会におきまして御審議をいただきました。その結果、下にあります記載事項の整備でございますけれども、この指摘事項をいただきまして、事前の調査審議を終了し、当部会に上程して差し支えないとの審議結果をいただきました。また、再審査期間は２年、もしくは再審査期間の残余期間のいずれかの長いほうとされております。

説明は以上でございます。よろしく御審議お願いします。

○下田部会長　ありがとうございました。ただいまの説明につきまして、御意見、あるいは御質問等あればお願いいたします。

先生方、いかがでしょうか。特にないようでしたら、御了解いただいたということでよろしいでしょうか、先生方。

それでは、御承認をいただいたものと認めます。

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

なお、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで２年間、もしくは既に付与されている再審査期間の残余期間のいずれか長いほうとさせていただきます。ありがとうございます。

○下田部会長　続きまして、同じく動物用一般医薬品調査会関係の③アドボケート犬用の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会の河上委員から御説明をお願いいたします。

○河上委員　アドボケート犬用は、バイエル薬品株式会社から申請されましたイミダクロプリド及びモキシデクチンを有効成分とし、犬の犬糸状虫症の予防、ノミ、犬回虫及び犬鉤虫の駆除を効能または効果とする液剤であります。本申請製剤は、平成26年５月15日、同年８月６日、平成27年１月20日及び同年４月22日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。なお、調査会審議の結果、再審査期間は、新動物用配合剤ということで６年、イミダクロプリド原体、モキシデクチン原体及び製剤は、劇薬に指定することが妥当と判断されました。

詳細につきましては、事務局から御説明があります。お願いいたします。
○事務局　それでは御説明申し上げます。書棚から資料４のファイルをお開きください。お開きいただきましたところで、聴講者モードに切りかえていただければと思います。

まず、最初１ページでございますけれども、本申請にかかります販売名はアドボケート犬用、申請者はバイエル薬品株式会社でございます。成分及び分量は、１mL中にイミダクロプリド100mg及びモキシデクチン25mgを含有する液剤でございます。先に御審議いただきましたアドボケート猫用を、少し配合割合を変えたような製剤になっております。対象とする動物は犬でございます。

効能または効果は、犬で犬糸状虫症の予防、ノミ、犬回虫及び犬鉤虫の駆除でございます。アドボケート犬用のほうの資料、表示されていらっしゃいますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、概要書に沿いまして御説明申し上げます。ページでいきますと、2,597ページでございます。起源または開発の経緯でございますけれども、本剤の有効成分はイミダクロプリド及びモキシデクチンでございますけれども、さきのアドボケート猫用と同じでございます。ただ、こちらのほうは新規の申請になりますので、有効成分に関する概要等につきましても、資料が添付されております。

主薬となりますイミダクロプリドは、ネオニコチノイド系の殺虫剤として、これまでも使われてきた製剤でございます。動物用医薬品といたしましても、スポットオン製剤としまして、同じバイエル薬品株式会社の製剤等に主に使われている製剤で、既にノミ・ダニの駆除に実績のある有効成分でございます。

次に2,598ページでございますが、モキシデクチンでございます。こちらのほうももう既に広く使われておりますマクロライド系の抗寄生虫薬でございますけれども、フィラリア症の予防等を目的として、これまでも広く使われている製剤でございます。

続きまして、2,599ページでございますけれども、こちらのほうも実は下のほうにございますけれども、さきの猫用のほうと同じような事情をたどっておりまして、2002年２月に一度申請は行われておりますけれども、事務局審査の途中で一旦取り下げられております。その上で今回再申請をされてきたものでございます。実はこのときに事務局審査等で問題になりました件でございますけれども、実はこの有効成分でありますモキシデクチンでございますけれども、一般的にこれまでの製剤では経口製剤として使われてきた有効成分でございます。これを今回、皮膚から吸収させて使うという、そういった

ような新しく開発した製剤なのでございますけれども、そのためと、あとこのモキシデクチンを用いまして、消化管内寄生虫を駆除することを目的としまして、通常、犬糸状虫症の予防を目的として用いると、かなり高用量を使っております。それを皮膚に滴下して、それを吸収させると、そういったような製剤設計を持っている製剤でございまして、そういったような高用量を使うことの妥当性、また安全性、またそこまで高用量を使って消化管内寄生虫の駆除を月一回行う必要性、そういったものについて議論となりまして、このときには一度申請は取り下げられたものでございます。

次に、2,600ページにまいりますけれども、こちらにつきましても動物用一般医薬品調査会等でも御相談をいただきまして、消化管内寄生虫等につきまして、下のほうにありますが、犬糸状虫症と同時に駆除をするメリットというか、そういったようなケースもあるということは、動物用一般医薬品調査会から御意見をいただいたところでございます。そのようなご意見をいただきまして、今回再度申請に至ったものでございます。

次に、2,634ページに承認申請内容の概要の表がございますけれども、その相談の中でやはり非常に高用量のアベルメクチン系の有効成分を滴下で使うということでございますので、やはり懸念されるところというのは、その滴下されたものは経口で摂取されてしまうことでございます。そうなりますと、通常経口で用いる用量に比べたら、非常に高用量が経口で摂取されることになりますので、やはり危険性というものが懸念されるわけでございます。そのことから、この使用上の注意の（10）にもございますけれども、本剤が経口投与されないような、そういった使用上の注意は非常に注意深く設定されているものではございます。およそ30分たちますと、ほぼ皮膚からはがれていくことはないだろうということ、そういったものを踏まえまして、同居動物等からの接触を完全に遮断すると、そういったような対策をとっております。

続きまして、2,642ページでございますが、本剤のメリットに関するようなところでございますけれども、やはりこちらのほうも合剤でございますので、やはり犬糸状虫症と消化管内その他寄生虫を同時に駆除すると、そういったことが一度に得られるというところがやはり大きなメリットとして挙げられているところでございます。

続きまして、2,645ページでございますけれども、先ほど申しましたように、本剤、本邦で最初に申請されましたのは2002年でございますが、それからその間に諸外国におきましては本剤非常にたくさんの国で承認されて、既に使われているところでございます。

続きまして、2,655ページ、同種同効品でございますけれども、やはりこういった高用

量のアベルメクチンを経皮吸収させるという製剤は、なかなかほかには例は少ないのでございますけれども、同じバイエル薬品株式会社が承認を有しておりますアドバンテージハートにつきましては、イミダクロプリドとイベルメクチンの合剤でございます。こういったもので製剤的にはこれが非常に近いものでございますけれども、有している効能・効果は糸状虫症の予防とノミの駆除でございます。

2,673ページにまいりまして、経口製剤になってしまいますけれども、パモ酸ピランテルとイベルメクチンの配合剤で、カルドメックチュアブルＰというものがございまして、こちらのほうは犬糸状虫症の寄生予防に加えまして、消化管内寄生虫の駆除の効能も有しているものでございます。

2,853ページにまいりますが、以上のような背景を持ちました申請でございますが、新動物用配合剤として承認申請されておりますので、添付資料といたしましては、起源または開発の経緯、物理的・化学的性質、規格及び検査方法に関する資料、2,854ページにまいりまして、製造方法に関する資料、経時的変化等、安定性に関する試験資料、安全性に関する資料、次の2,856ページにまいりまして、効力を裏づける薬理学的な資料でございます。また、薬物動態に関する資料を各成分ごとに試験を行って添付されております。また、2,861ページですが、臨床試験といたしましては、国内での臨床試験の試験成績が続いて添付されております。試験を行いました施設によりまして、２試験の形にはなっておりますけれども、都合上、これはまとめまして１試験と解釈いたしまして審査等を行ってまいりました。

それでは、2,828ページでございますが、臨床試験につきましてかいつまんで御説明申し上げます。本剤の臨床試験でございますけれども、先ほど申し上げましたように、２施設を持ちまして行われております。試験が行われました時期は、最初の申請がされましたときに添付されました資料と同一の資料でございますので、およそ20年ぐらい前のものでございます。

次の2,830ページでございますが、ノミ、回虫、鉤虫、糸状虫に対する試験といたしまして、対象とする動物は下のほうにございますけれども、一般家庭、もしくはブリーダーにおいて飼育されていました品種は問わないさまざまな犬でございますけれども、289頭を用いております。

2,832ページでございますけれども、下のほう表14－４でございますけれども、薬効評価症例の内訳とございますけれども、その下、延べ症例というところを見ていただけれ

ばと思いますが、ノミの駆除、回虫、鉤虫、糸状虫に対しまして、それぞれ延べで何症例が供試されたかというのが表示されております。ここにノミ寄生予防とありますけれども、こちらのほうは今回の申請の対象外の効能でございますので、こちらのほうは省いて御覧いただければと思います。中でも鉤虫のほうにつきましては38症例と若干少な目になっておりますけれども、一応の評価はできるかというふうに判断したところでございます。

それでは結果でございますけれども、2,837ページでございます。まず、ノミの駆除効果、14－２－２でございますけれども、その下、表14－14を御覧いただければと思います。単独でノミの駆除効果について見ているものでございますけれども、端的にこの表の一番右下の数字を見ていただければと思いますけれども、総合的に寄生の多寡にかかわらず、それを総合的に見た数字といたしまして、有効率としては94％を挙げられております。

続きまして、2,838ページでございますけれども、犬回虫の駆除効果について、試験の結果がまとめられております。ここでの回虫の駆除効果は、真ん中、二、三行目あたりにございますけれども、排出される虫卵を見ておりまして、その虫卵が陰転した症例を有効として判断しております。その結果でございますけれども、その下、表14－16でございますけれども、有効率としては97.5％でございました。その下、犬鉤虫の駆除効果でございますけれども、こちらのほうも同様で見ていただければと思いますが、症例数は38症例と少なくなりますが、有効率は100％でございました。なお、その下、犬糸状虫の予防効果につきましても見ておりまして、こちらのほう予防効果でございますが、やはり一番下、有効率は100％でございました。

続きまして、2,840ページでございますけれども、臨床試験で見られました有害事象でございます。本剤の投与に伴いまして見られました有害事象、表14－19でまとめておりますけれども、まず見られておりますのは流涎でございますとか、あと本剤の因果関係のほうについては関係がないらしいとされておりますが、右下顎のリンパ節の腫大等が見られておりました。

次のページ、2,841ページにまいりまして、続きでございますけれども、水様性の下痢、肺がんによる呼吸不全というのがあります。こちらのほう、一応本剤投与との因果関係については関係なし、あるいはないらしいというふうに判断されております。あと首輪による首吊り死とございますけれども、こちらのほう神経症状等が懸念されるところで

ございますけれども、一応因果関係のほうはなしというふうに判断されております。また、腎不全のほうにつきましては、関係があるかもしれないということで、投与を否定するには至りませんでしたけれども、関与につきましては、あるかもしれないという程度のものでございました。

以上の有害事象につきまして、複数見られているところでございますが、本剤の有用性を否定するというようなものではなかったというふうに判断しております。

それでは、最初、１ページのほうに戻ります。以上のような試験成績を事務局のほうで審査の後、７番目の項でございますけれども、平成26年５月15日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきまして御審議いただきました。そのときの審議結果といたしましては、御指摘をいただきまして継続審議となりました。主な御指摘といたしましては、臨床試験における有害事象がやはり担当獣医師のほうが適切に理解して、それを判断していたのかというところが疑われました。これについて報告を求められました。その他やはり疾患名の因果関係が余りその判断理由が適切ではないというようなことが指摘されています。また、それ以外に妊娠犬及び授乳期の犬に対しては原則的に用いないという設定になっておったわけでございますけれども、これにつきまして本当にそのような設定が必要かというような御指摘もいただきました。これらにつきまして申請者のほうで臨床試験の成績を再度まとめまして、回答を策定いたしました。また、妊娠犬及び授乳期の犬につきましては、適切に獣医師の判断のもとで使用するというような対応に改めております。

以上のような回答をもちまして、次のページ、２ページでございますけれども、平成26年８月６日の同調査会におきまして御審議いただきましたが、継続審議というふうになりました。そのいただきました御指摘といたしましては、やはり使用するに当たっての副作用、臨床試験で見られた副作用等を防ぐ方策の説明を求められたこと、またやはり因果関係の判断理由が適切であるのか、疑わしいということがございました。これに伴いまして海外での使用成績等も含めて報告を求められております。

これに対しまして回答を取りまとめまして、次に本年１月20日の同調査会におきまして再度御審議いただきましたが、継続審議となりました。やはり臨床試験で見られました因果関係、有害事象の因果関係がこの期に及んでもやはりはっきりしないというところが、御指摘の中心でございました。これにつきまして、事務局のほうでも申請者と相談の上、方針等をいろいろ考えまして、その結果、再度求めまして、４月22日の同調査

会におきまして、４回目の御審議をいただきまして、このときにその審議におきまして、当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。原薬モキシデクチン及び製剤は劇薬に指定する。また、再審査期間は６年とするということが審議結果とされました。

事務局からの説明は以上でございます。よろしく御審議をお願いします。

○下田部会長　ありがとうございました。ただいまの説明につきまして、委員の先生方、御意見、あるいは御質問等あればお願いいたします。

いかがでしょうか。鬼武先生。

○鬼武委員　最初のところに説明があったと思いますけれども、2,643ページのところで、注意書きがあったと思うのですけれども、ここで特に注意書きとして、これ劇薬であるということで、10番と11番ですね。例えばこれ11番というところは、犬を家庭でペットとして飼っていて、４日間は水に、そういう例えば池があったら入れてはいけないとか、そういうことですよね。こういう書き方でわかるのかなというか。いわゆる従来よりも、やっぱり皮膚に投与するということで、４日間、犬に余りそういう水系とか、要するに活発な運動をさせないというか、変なところへ行かせないということだと思うのですけれども、こういうことって普通に可能なのですか。私は犬を飼っていないのですけれども、どうなのですか。どういうふうにこれを理解すればいいですか。

○事務局　水系にいる生物に対する有害性が出てまいりますので、つまり川とか池とか、そういったところで泳がせないということをここは意味しているのですが。

○鬼武委員　そうですよね。ですから普通家で私は今犬を飼っていませんけれども、もし飼ったとして、４日間はそういうふうに、例えば散歩させるとかいうときも、水系のところに近寄らせないとか、とにかく活発なことは４日間させてはいけないということですよね。犬ってそういうところ行きますよね。勝手に。放していったりすると。そういう理解でいいのですかということを、ちょっと伺いたかったのですが。

○事務局　散歩のときなんかですと、ひもをつけていきますので、勝手に犬が水系に飛び込んでいくというは余りないと思いますけれども、基本的にはそのようなチャンスがあるところは散歩させないということになろうかと思います。ただ、家でじっとしていなければいけないということではなくて、水の中につけなければいいということになります。

○鬼武委員　わかりました。多分、要するに皮膚に高濃度で入れているやつが、いわゆ

る獣医師からの指導でつけられていたにしても、飼い主さんがこういうことの理解が普通で、これの２つの言葉でできるかということが、ちょっと私は懸念をしたので、皆さん方のようによくこの薬が劇薬であるということとか、そういう行動をさせてはいけないということの理解が普通の方にできるかというと、そうではないような気がしたので、ちょっとお尋ねした次第です。別に文章を変えてということではないです。

○濱本検査第二部長　この文章については、そういう意味が飼い主さんにわかるような形で、少しわかりやすい形で検討させていただきたいと思います。

○下田部会長　ほかにいかがでしょうか。

手島先生、お願いします。

○手島委員　同じページの副作用のところなのですけれども、２番のところなので、犬に関しては重篤な神経症状を示す可能性があるということが書かれているのですけれども、こういった副作用があったときには、もう使用を中断するとか、そういったようなことで対処されるということでよろしいですか。

○事務局　２の副作用の（２）のところということでよろしいでしょうか。やはり特にコリーとか、特定の犬種に関してそういったものが出るというふうに言われております。また、こういったコリー等に対する副作用というのは、実は一時期、少し臨床の現場で問題になった時期がございまして、そういったところから本剤の有効成分自体、アベルメクチン系自体は、かなり広く使われている製剤でございますので、お使いになられる獣医師の先生はそういったことは恐らくもう既に知っておられる先生が多いかというふうに思います。そういったものが出られたようでしたら、拭き取り等できるようであればそういったとる処置もそうですし、適切な対処療法、そういったものを講じていただくということになるかというふうに思います。

○下田部会長　先生、よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。特にありませんでしょうか。

それでは、特にないようですので、先ほど鬼武先生から御指摘いただいた点を踏まえて、注意事項をちょっと修正していただく、そういうことを条件に、御承認していただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、先生方それでよろしいでしょうか。

では、そのようにお願いいたします。

○事務局　ありがとうございます。それでは、本申請につきましては、鬼武委員からい

ただきました使用上の注意に関する表現を再度検討することとさせていただきまして、本件を条件に承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。

なお、再審査期間は新動物用配合剤ということで６年間とし、イミダクロプリド原体とモキシデクチン原体及び製剤は劇薬に指定することとさせていただきます。ありがとうございます。

○下田部会長　始まりまして、１時間半過ぎたところですけれども、休憩をとりましょうか。それでは、10分ほど休憩ということで、あの時計で45分からまた再開させていただきます。

（休　　憩）

○下田部会長　それでは、再開させていただきます。

次は、動物用一般医薬品調査会関係の④アポキル錠3.6、同5.4及び同16の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否について、動物用一般医薬品調査会座長の河上委員から御説明お願いいたします。

○河上委員　アポキル錠は、ゾエティス・ジャパン株式会社から申請されましたオクラシチニブマレイン酸塩を有効成分とし、犬のアトピー性皮膚炎に伴う症状及びアレルギー性皮膚炎に伴うかゆみの緩和を、効能または効果とする錠剤であります。本申請製剤は、平成27年１月20日及び同年４月22日に開催されました動物用一般医薬品調査会における事前の審議を終了し、本部会に上程されるものであります。

なお、調査会審議の結果、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで６年、オクラシチニブマレイン酸塩原体及び製剤は、劇薬に指定することが妥当と判断されました。詳細に関しましては事務局から御説明があります。お願いいたします。

○事務局　それでは、書棚から資料５のファイルをお開きください。開かれましたら、聴講者モードのほうに切りかえていただければと思います。

それでは、２ページ目、審議経過票のほうから御説明申し上げます。本申請にかかります販売名は、アポキル錠3.6、同5.4、同16でございます。一般名に書かれておりますが、成分や分量のところでございますが、本剤の主剤はオクラシチニブマレイン酸塩でございます。下のほう、効能または効果のところを見ていただければと思いますけれども、申請の効能または効果は、犬のアトピー性皮膚炎に伴う症状及びアレルギー性皮膚炎に伴う掻痒の緩和でございます。用法及び用量は、オクラシチニブとして体重１kg当たり0.4mgを１日２回、最長14日間経口投与するものでございます。さらにそれ以上投与する

場合には、１日１回投与ということになっております。ただし、投与期間は１年を超えないこととされております。

それでは、概要に従いまして御説明申し上げます。2,081ページでございます。本剤の有効成分でありますオクラシチニブマレイン酸塩は、これまでヒト用でも動物用でも承認されたことはございません。新有効成分でございます。その薬理的作用は、キナーゼ系列にございますヤヌスキナーゼと呼ばれる酵素を阻害する阻害剤でございます。このページ、下のほうにまいりますと、この構造が示されておるところでございます。

次のページ、2,082ページでございますけれども、この表の下のところに記述がございますけれども、本剤ヤヌスキナーゼを阻害する阻害剤でございますけれども、このヤヌスキナーゼというものが多くの炎症系のサイトカインに関連するものでございまして、そこでヤヌスキナーゼを阻害することによって、炎症の伝達を抑えて、それで抗炎症作用を発揮すると。これが本剤の作用機序になっております。そういうサイトカイン系の話が出ておりますけれども、あらわれてくる薬効というふうに考えますと、いわゆる免疫調節を行うことが本剤の主たる薬効でございます。それによりまして、アトピー性皮膚炎等の炎症の症状を緩和するというものでございます。

続きまして、2,083ページでございますけれども、犬のアレルギー性皮膚炎でございますけれども、こちらは臨床の現場ではそれほど珍しい疾患ではございません。室内飼いの犬が多くなったこともあるのかもしれませんけれども、少しそういった蕁麻疹ですとか、アレルギー性接触皮膚炎、ノミのアレルギー等が臨床の現場では日常的に見られる疾患でございます。発症の機序といたしましては、いわゆるアレルゲンが多様なものがございまして、それによりまして、たくさんその発生の機序等はございます。食物、ハウスダスト等、もしくはノミ等もそのアレルゲンになるというふうに言われております。

次のページ、2,084ページでございますけれども、このアレルギー性皮膚炎を発症いたしますと、それに伴いましてやはり皮膚のバリアの機能に異常を来すということは知られております。それによりまして、ますます皮膚の疾患がひどくなっていくという、そういうような経緯をたどるものでございます。また、犬ではその（ｂ）の下のほうにございますけれども、やはりそうなってしまいますと、犬はやはりなめたりかいたりというような行動が多くなりますので、それがまた疾患を悪化させるという原因にもなるわけでございます。

次にその下、疾病等の発生状況でございますけれども、こちらは民間会社の調査でご

ざいますけれども、次の2,085ページの上のほうにございますけれども、全国での罹患率の平均は、全国平均で4.8%程度というふうに言われている疾患でございます。

次の（３）でございますけれども、現在、そういったアレルギー疾患に対して、どのような治療がなされているかといいますと、一般的によく用いられている薬は、その下にありますが、副腎皮質ホルモン製剤、いわゆるステロイドでございます。そういったものか、あとはH_1ブロッカーに代表されますような抗ヒスタミン剤が使われているところでございます。動物用といたしましても、ある種の副腎皮質ホルモン剤、もしくは坑ヒスタミン剤というのは承認されているものでございます。注射剤、もしくは外用剤として承認されているものが多くございます。

これ以外にこのページ、一番下のところにございますけれども、特に犬のアトピー性皮膚炎を対象とした製剤といたしまして、免疫抑制剤、もしくはインターフェロン製剤が動物用、特に犬用として承認されております。

次の2,086ページでございますけれども、現在承認されている製剤といたしましては、シクロスポリンを有効成分とする製剤、もしくはインターフェロンガンマの製剤が承認されているところでございます。

次に2,091ページでございますけれども、申請品目の必要性ということでありますけれども、実はこれ以外にもつい最近承認されたものでございますけれども、いわゆる減感作療法と称しますけれども、薄めたアレルゲンを徐々に体の中に入れることによって、いわばアレルゲンに体をならすというような、そういう療法もございます。ただ、こういった療法につきましても、やはりアレルゲンがその疾患にきちんと該当するものでないと効果がないというようなものがございますし、また、ステロイド等に関しましては、長期連用しますと皮膚が薄くなるというような副作用も報告されております。また、重篤なアトピー性皮膚炎になりますと、H_1ブロッカー等の抗ヒスタミン剤だけでは、なかなか効力が不足するという症例も多いかというふうに考えております。これが現時点での臨床の現状かなというふうに考えているところでございます。

以上のような特徴を持ちます本剤でございますけれども、2,479ページに飛びますが、本申請に当たりましては、起源または開発の経緯、物理的・化学的試験、製造方法に関する試験ほかでございますが、下のほう、安定性に関する試験、毒性試験、毒性試験に関しましては、ここにある急性毒性試験のほか、2,480ページにまいりますが、亜急性・慢性毒性試験、また特殊毒性試験も添付されております。そのほか、安全性に関する試

験、薬理試験、次の2,481ページにまいりますけれども、吸収等試験及び臨床試験が添付されております。臨床試験に関しましては、国内におきまして実施いたしました１試験のほか、２試験が欧州、もしくは米国で行われました試験が添付されております。また、このアトピー性皮膚炎の緩和と、アレルギー性皮膚炎に伴う掻痒の緩和と、この効果別に試験を行いまして、それぞれ日本、欧州、米国におきまして３試験、合計６試験が添付されているところでございます。この説明におきましては、主要となります国内におきまして行われましたアトピー性皮膚炎の緩和に対する臨床試験について、御紹介申し上げます。

2,350ページに飛ばせていただきますけれども、こちらから該当する臨床試験についてまとめております。国内におきまして、対照薬といたしましては、先ほど類薬として御紹介いたしましたアトピカカプセル、これはシクロスポリンを有効成分とする免疫抑制剤でございますけれども、こちらを対照薬といたしまして臨床試験を行っております。供試頭数といたしましては、本剤投与群で24例、対照薬22例と、非常に限られた試験の数ではございますけれども、評価に当たりましては他の外国において行われました試験もあわせて評価のほうは行っております。しかしながら、外国におきまして行われました臨床試験は、必ずしも国内で臨床試験とプロトコルが一致するものではございませんので、直接あわせて合算して評価をするということは行っておりません。

続きまして、2,351ページでございますけれども、その国内臨床試験でございますけれども、試験のデザインといたしましては、本剤につきましては申請の用法・用量、対照薬のアトピカにつきましては、承認されている用法・用量に従いまして投与を行いまして、28日目に評価を行いまして、そこでのスコアを用いました評価の非劣性を確認してその評価を行っております。

次のページ、2,352ページでございますけれども、表10－２に試験設計がございます。獣医師の評価日としましてはこのように２週間ごとに評価を行っているわけでございますけれども、主たる評価の日としましては28日目を挙げております。その他、飼い主における掻痒の評価基準も設けておりまして、このような分類においてスコア化いたしまして評価をしているところでございます。

次に2,353ページでございますけれども、本試験の対象となる犬でございますけれども、このページ、一番上の５番と６番を見ていただければと思いますけれども、飼い主の評価の掻痒の程度は中等度以上、もしくはCADESI-02スコアというふうに申し上げますけ

れども、論文等で報告されております犬の皮膚炎の重篤度をスケーリングしますスコアでございます。これによりまして、そのスコアがある一定以上の犬を供試対象として試験を行ったわけでございます。

治験薬の投与は、2,357ページ、上にございますけれども、先ほど申し上げましたとおり、申請の用法・用量のとおりでございます。14日目までは１日２回、それ以降は１日１回を投与しております。

少しページのほうをめくらせていただきますけれども、結果でございますけれども、2,366ページ、有効性の評価という３）でございます。こちらのほうを見ていただければと思いますけれども、単純にわかりやすい例で、下のほうのグラフを見ていただければと思いますけれども、CADESIスコアの推移を見ておりますけれども、最初、治験開始のときには54から、対照群では45程度あったものです。徐々に下がっている傾向が見られるかと思います。

続きまして、少し別の角度からそれを評価しましたのが、2,367ページにありますものでございますけれども、もともとのベースラインからの変化率というところで見ております。これで見てみますと、やはり両製剤はほぼ同じようなスコアをたどっているというふうに考えてよろしいかというふうに考えております。

次に、2,368ページでございますが、これが本剤の有効性の主要な評価項目であります28日目の有効率でございますけれども、これの非劣性検定を行った結果でございますけれども、かなりきわどい数字ではありますけれども、一応、28日目で非劣性が認められているという結果が得られております。

続きまして、本試験を行いましたときの安全性の評価でございますけれども、2,374ページ、上から３行目あたりからございますけれども、本剤投与との関連性が否定されなかった有害事象といたしまして、やはり多く出てきましたのは消化管障害、もしくは皮膚疾患、あとは眠気というふうに実際にはありますけれども、神経学的疾患が出ております。下のほうの表14-21に有害事象症例が要約としてまとめられておりますけれども、こちらのほう、総じて本剤の有効性を否定されるものとは判断されませんでした。

それでは、最初２ページのほう、審議経過票のほうに戻ります。以上のような試験の結果をもちまして、事務局審査の後に、平成27年１月20日に開催されました動物用一般医薬品調査会におきまして御審議をいただきました。審議結果といたしましては、指摘事項をいただきまして継続審議となりました。主な御指摘の内容といたしましては、こ

の指摘事項（１）にありますように、やはり臨床試験において見られました有害事象について、本剤との因果関係についてその判断理由が不十分であるとの御指摘をいただいております。

続いて３ページでございますけれども、本剤の最長投与期間をどのように考えたらいいのかということで、根拠を持って設定をしなさいというような御指摘でございます。それ以外に、用語もしくは記載につきまして御指摘をいただいているところでおりますが、それ以外に（５）でございますが、交配予定の雄犬に使用することについて検討しなさいと。必ずしも禁忌とする必要がないのであれば、その当時申請の段階では、ほぼ禁忌の記載になっておりましたものを再検討するように御指摘をいただきました。いただきました御指摘に対しまして、申請者からは臨床試験で見られました有害事象につきまして、有害事象ごとに細かく精査した対応はなされてきております。また、本剤の最長投与期間につきましては、本剤、外国におきましてはこの下の対応の（３）の一番下あたりでございますけれども、外国におきましては630日以上の投与実績がございますけれども、これを勘案いたしまして申請者からの提案といたしましては、最長投与期間は１年というふうに提案がありました。

またその次、４ページでございますけれども、失礼いたしました。先ほどのページに戻りますけれども、交配に用いる雄犬に対する投与の可否でございますけれども、やはり申請者の意向といたしましては、確実にそれを否定できるような試験の結果を持ち合わせていないというようなことがございまして、現状どおりほぼ禁忌の設定としたいというふうな申し出がございました。

次に４ページでございますが、このような回答をもちまして、平成27年４月22日の同調査会におきまして、再度御審議をいただきまして、本部会に上程して差し支えないとの結果をいただきました。なお、原薬及び製剤は劇薬に指定すること、再審査期間を６年とするとの御審議結果でございました。ただし、何点か御指摘をいただきまして、その中で主立ったものといたしまして、例えば（２）でございますが、この下の指摘事項の（２）に、パラインフルエンザウイルスのワクチンの接種は極力避けることというような御指摘もいただきました。これは冒頭申し上げましたように、本剤が免疫調節の効果を有するということで、ワクチンに対するそういった試験の結果からも、やはりここに懸念が残るというようなものでございました。その他、幾つか記載整備等の御指摘をいただきまして、これにつきましては申請者から修正をするとの申し出をいただいてお

ります。

事務局から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。

○下田部会長　ありがとうございました。ただいまの説明につきまして、御意見、あるいは御質問あればお願いいたします。

先生方、いかがでしょうか。特にありませんでしょうか。ないようですので、御承認いただいたということにさせていただきたいと思いますけれども、先生方よろしいでしょうか。

それでは、御承認いただいたものと認めます。

○事務局　ありがとうございます。それでは、承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで６年間、オクラシチニブマレイン酸塩原体及び製剤は劇薬に指定することといたします。ありがとうございます。

○下田部会長　続きまして、水産用医薬品調査会関係の①「水産用ベネサール」及び「ハダクリーン」の製造販売承認事項変更承認の可否及び再審査期間の指定について、水産用医薬品調査会座長の廣野委員から御説明お願いいたします。

○廣野委員　水産用ベネサール及びハダクリーンは、あすかアニマルヘルス株式会社及びバイエル薬品株式会社がそれぞれ製造販売承認を有するプラジクアンテルを主剤とする駆虫剤です。このたび両社より、クロマグロを含むスズキ目魚類の住血吸虫の駆除について、効能を追加することを目的として製造販売承認事項変更承認申請がされました。本申請については、今年４月14日に開催されました水産用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、再審査期間は新効能動物用医薬品により２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、事務局より御説明を申し上げます。なお、あらかじめお送りしました電子ファイルの審議資料の中の審議経過票に誤記がありましたことから、差しかえとして当日配布資料６－２と９－２を書面にてお配りをしております。まずはそちらの資料により御説明を差し上げたいと思います。

水産用ベネサールとハダクリーンは、あすかアニマルヘルス株式会社とバイエル薬品株式会社が共同で開発をしまして、各々が製造販売承認を持つプラジクアンテルを主剤とする製剤になります。本製剤は餌に混ぜて与えることによって、ブリなどのスズキ目

魚類におけるハダムシという外部寄生虫の駆除を目的とした飼料添加剤として既に承認されているものとなっておりますが、このたび養殖クロマグロに寄生をする住血吸虫の駆除について、効能を追加するものとして事項変更承認申請がされたものでございます。

４番の成分及び分量、それから５番の用法及び用量を御覧ください。本剤に含まれます有効成分量、それから有効成分の規格、用法については既承認と変更はございません。ただし、用量につきましては新たに追加する住血吸虫の駆除を目的とした場合は、１日に魚体重１kg当たり15mgと設定されております。なお、審議経過票内下線部分が今回事項変更として追加する部分にはなっております。用法及び用量の３行目に１日１回のところに下線が引いてあるのですけれども、これは今回新しく設定された投与回数ではなく、既に既承認の段階でもこの１日１回はそのように使われてはいたのですけれども、改めて明記をするという意味で追加をされているものになりますので、その旨、御了承いただければと思います。

本申請につきましては、４月14日に水産用医薬品調査会及び４月15日に動物用医薬品残留問題調査会のほうで御審議をいただきまして、審議が終了しましたことから、本部会へ上程されたものになります。

ここからは電子ファイルの資料に従って御説明をいたします。資料９の46ページ目をお開きください。最初にクロマグロに寄生する住血吸虫について簡単に御説明をさせていただきます。クロマグロに寄生する住血吸虫、今回の製剤の対象となる寄生虫は、*Cardicola opisthorchis*というものになるのですけれども、こちらはクロマグロの心臓に主に寄生をする寄生虫になっております。こちら血管内に寄生をして成虫になって体内で産卵をします。クロマグロの成魚では余り問題にはならないのですけれども、特に稚魚とか幼魚期においては、その産卵した虫卵が血管の中に詰まってしまって、クロマグロが死亡してしまうという致死的な障害を引き起こすことで、現在、養殖場で問題になっている寄生虫となっています。

それでは、試験結果のほうについて概要を御説明いたします。まず、薬理試験についてです。55ページを御覧ください。薬理試験なのですが、３種類、*in vitro*での住血吸虫に対するプラジクアンテルの効果を示す試験、またそれを踏まえた上での用量設定試験が２段階で２回実施されております。今、お開きいただいている55ページ、こちらは用量設定試験、２つ目のほうなのですけれども、一番下の結論のところを御覧いただきますと、本製剤、既承認のハダムシに対する駆除の投与では、魚体重１kg当たり１日投与

量が150mgで設定をされております。ですが、今回の住血吸虫では既承認製剤と同様に１日１回３日間投与をした場合は、15mgを投与した場合に投与後２日目に寄生数がゼロになったことから、15mgで設定されたものになります。

続きまして、吸収、分布、排泄試験についてです。72ページのほうを御覧ください。今回、効能を追加する住血吸虫の宿主は、クロマグロになりますので、クロマグロを用いて本試験が実施されております。その結果は次のページの下のほうに表示されているのですけれども、クロマグロ体内におけますプラジクアンテル濃度というのは、低値で推移して24時間後までは検出限界である0.02ppm以下に減少が認められております。プラジクアンテルにつきましては、既承認の使用方法により現在設定されている使用基準がありまして、それがスズキ目魚類に対するもので、使用禁止期間が食用に供する前10日というふうに設定されております。今回、申請者は、クロマグロはスズキ目魚類の中に含まれること、それから住血吸虫を対象とする用量は、既承認の用量と比較して、投与量が10分の１であること、この２点から、現行の使用基準を遵守する限りは、食品への残留には問題がないというふうに考えまして、今回のこの吸収・排泄の試験をもって、残留試験のほうは実施を省略されております。なお、同様の理由によりまして安全性試験についても今回省略がされております。

続きまして、臨床試験ですが、99ページのほうを御覧ください。住血吸虫の寄生が認められる２つのクロマグロの養殖場において、３ヶ月齢のクロマグロを対象に実施をされております。安全性については投薬の影響による異常は認められませんでした。また、有効性においても住血吸虫の寄生体数というのは、対照群と比較しまして有意に低く、また死亡率につきましても、有意差は出ませんでしたが、対照群よりも低いという結果が得られております。

以上の結果をもちまして、本剤はクロマグロを含むスズキ目魚類の住血吸虫の駆除に対して有効であるという結論がされております。

以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いします。

○下田部会長　ありがとうございました。それでは、ただいまの説明に対して、御意見、あるいは御質問があれば先生方お願いいたします。いかがでしょうか。

鬼武先生お願いいたします。

○鬼武委員　参考までに教えてください。今回、クロマグロということで、従来の休薬期間というか、それと同じにしたのは同じスズキ目魚類でということで、安全性と体内

動態というか、その辺は試験を省略したということだったのですけれども、従来承認されたときは、スズキ目ではどういう魚類で試験がされたのですか。
○事務局　ブリです。
○下田部会長　よろしいですか。ほかにいかがでしょうか。
　特にないようでしたら、御承認いただいたということで、先生方、よろしいでしょうか。
　それでは、御承認をいただいたものと認めます。
○事務局　ありがとうございました。承認を可として薬事分科会に報告をさせていただきたいと思います。なお、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで２年間とさせていただきます。

○下田部会長　続きまして、審議事項の２の動物用生物学的製剤基準の一部改正について、事務局から説明をお願いいたします。
○事務局　それでは、資料番号の10番の資料を使って御説明申し上げます。なお、この資料の右上に、赤字でNo.７と記載されておりますが、番号がずれてしまいました。大変失礼いたしました。資料10で御説明いたします。それでは、始めさせていただきます。
　本日は動物用生物学的製剤基準の一部改正ということで、合計３つ、２つが新しく各条を追加するもの、一つは既存のものの一部を改正するものでございます。まず、２ページ目をお願いいたします。こちらは豚オーエスキー病（ｇⅠ－、ｔｋ－）生ワクチン（酢酸トコフェロールアジュバント加溶解用液）でございます。こちらは再審査が終了したことに伴いまして、新たに基準を追加するものでございます。
　１、定義でございますが、本製剤は糖タンパクｇⅠ、及びチミジンキナーゼを産生しない弱毒オーエスキー病ウイルスを、培養細胞で増殖させて得たウイルス液を凍結乾燥したものでございます。使用時に酢酸トコフェロールアジュバントを含む溶解用液で溶解する豚用の生ワクチンでございます。
　２、製法でございますが、こちらに記載された内容は、製造用株の性状でしたり、継代、保存方法、製造用材料が規定され、また原液から小分製品までの作製方法が規定されております。
　続いて３ページでございます。上から５行目に、３、試験法がございます。こちらには製造工程ごとの試験が規定されてございます。４、ＰＤＦの４ページなのですが、上

のほうに3.3、小分製品の試験がございます。これ以降には、生ワクチン製剤に規定される一般的な試験項目であります特性試験、真空度試験、含湿度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、ウイルス含有量試験、マーカー試験、安全試験、力価試験が規定されてございます。

続いて８ページ目でございます。こちらは豚サーコウイルス（２型・組換え型）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。こちらも再審査が終了して、新たに基準を追加するものでございます。

１、定義でございますが、本製剤は組換えＤＮＡ技術を応用して製造され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遺伝子を挿入したバキュロウイルスを培養細胞で増殖させていたウイルス液を不活化し、カルボキシビニルポリマーアジュバントを添加した豚用の不活化ワクチンでございます。

２、製法でございます。製法には製造用株の性状や継代、保存方法、製造用材料が規定され、また原液から小分製品までの作製方法が規定されております。

続いてＰＤＦの９ページ目、上から６行目あたりに、３、試験法がございます。こちらには製造工程ごとの試験が規定されてございます。

続いて10ページ目にございます、3.3、小分製品の試験がございますが、こちらには不活化ウイルス製剤に規定される一般的な項目であります特性試験、無菌試験、ｐＨ測定試験、安全試験、力価試験が設定されてございます。

続きまして、ＰＤＦの20ページでございます。こちらはツベルクリンの基準でございます。こちらは製造方法に関する承認事項の一部変更の申請が行われたことに伴いまして、基準についても変更を行うものでございます。新旧対照表の左側が現行、右側が改正案となってございます。製造方法のうち、2.3、原液の部分に変更がございまして、製造工程において、培養期間の変更や、濃縮後のグリセリンでの調整、希釈用液の組成の明記が変更によって行われてございます。

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。

○下田部会長　ありがとうございました。それでは、ただいまの説明につきまして、御意見、あるいは御質問があれば、先生方お願いいたします。いかがでしょうか。

よろしいでしょうか、先生方。

それでは、御了解いただいたということにさせていただきます。

○事務局　ありがとうございました。原案のとおり、薬事分科会に報告させていただき

ます。
○下田部会長　審議事項はこれで終了いたしましたので、報告事項の議事に入ります。

報告事項（１）動物用生物由来製品の感染症定期報告について、事務局から説明をお願いいたします。
○事務局　では、当日配布資料の黒のNo.11、紙でお配りさせていただいている２枚つづりの資料をお手元に御用意ください。動物用生物由来製品の感染症定期報告について御報告させていただきます。
まず、生物由来製品ですが、医薬品医療機器等法に基づきまして、生物に由来する原料等を使って製造される医薬品のうち、特に保健衛生上の注意が必要なものを、生物由来製品として指定させていただいています。資料の一番左のカラムを見ていただきますと品目名が記載されていますが、生ワクチンや臓器から抽出したホルモン剤等が対象として指定されております。
これら生物由来製品に関しましては、副作用の報告とは別に販売した、または承認を受けた生物由来製品やその原材料について、人または動物に対する感染症が発生していないかについて、論文や学会情報を調査し、その最新の知見に基づいて製品を評価して、毎年農林水産大臣に製造販売業者から報告するということになっております。この資料は、その報告を取りまとめたものでございます。農林水産大臣は、その報告状況につきまして、薬事・食品衛生審議会に報告することとされており、今回、取りまとめました平成25年分と26年分の２年間分、報告させていただきたいと思います。
まず、１枚目が平成26年分、１枚めくっていただきますと、もう一枚が25年分となっております。それぞれの品目について出荷数量等を記載していますが、表の右から３番目のカラム、感染症報告の黄色のセルを見ていただきますと、全て感染症の報告なしということで、平成25年分、26年分につきましては、生物由来製品に関する感染症の報告はなかったという結果となっております。
以上でございます。
○下田部会長　ありがとうございました。ただいまの報告について、御質問等あればお願いいたします。先生方、いかがでしょうか。
山田先生お願いいたします。
○山田委員　26年分と25年分を見比べると、松研薬品工業株式会社の破傷風の血清が26

年分は記載されてあるのですけれども、25年分にはありません。承認は昭和23年なのに、どうして25年分はないのかが、ちょっと疑問に思いました。

○事務局　手元に元データを持ち合わせないので、詳細を確認してから御連絡させていただきたいと思います。

○下田部会長　山田先生、それでよろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。

特になければ、御了承いただいたということでよろしいでしょうか。

それでは、御了承いただいたものと認めます。

○事務局　ありがとうございました。

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

○事務局　それでは、当日配布資料、黒のNo.12の資料をお手元に御用意ください。前回、本部会、平成27年３月３日から本日までの間の動物用医薬品の諮問・承認状況について御報告申し上げます。

まず、諮問状況でございますけれども、現在、薬事・食品衛生審議会のほうに諮問されております品目は、本日御審議いただきました品目が全てでございます。インゲルバック３フレックス、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、ネクスガードスペクトラ、メリアル・ジャパン株式会社、次のページにまいりまして、アドボケート猫用、バイエル薬品株式会社、アドボケート犬用、バイエル薬品株式会社、アポキル錠3.6、同5.4、同16、ゾエティス・ジャパン株式会社、水産用ベネサール、あすかアニマルヘルス株式会社、ハダクリーン、バイエル薬品株式会社、以上でございます。全て諮問年月日は平成27年５月26日に諮問されております。

続きまして、承認状況でございますけれども、３ページ目でございます。この間に承認されました品目でございますが、事項変更を含めまして調査会審議以上のものでございます。区分は生物学的製剤でございますけれども、スイムジェンrART$_2$/ER、一般財団法人化学及血清療法研究所でございます。こちら平成27年５月11日に承認しております。

同じくスイムジェンrART$_2$、一般財団法人化学及血清療法研究所でございますけれども、こちらも同じく５月11日に承認しております。

続きまして、裏、４枚目でございますけれども、一般用医薬品関係でございます。ペ

クシオン錠50mg、同100mg、及び同400mg、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。こちら平成27年４月20日に承認しております。続きまして、メディダーム、日本全薬工業株式会社でございますが、こちらも４月20日に承認しております。最後、ブラベクト錠112.5mg、同250mg、同500mg、同1,000mg及び同1,400mg、株式会社インターベットでございますけれども、こちらは平成27年５月27日に承認しております。

御報告は以上でございます。

○下田部会長　ありがとうございます。ただいまの報告につきまして、御質問あればお願いいたします。先生方、いかがでしょうか。特にありませんでしょうか。

それでは、御了承いただいたということにさせていただきます。

予定した議事は終了いたしましたが、委員から何かございますか。

今、配られたこれは。お願いいたします。

○事務局　委員の先生方から何もございませんようでしたら、事務局から１点だけ御報告申し上げたいことがございます。ただいまちょっとお手元にお配りいたしました資料でございますマストラックの概要と書かれた資料でございますけれども、こちらにつきまして、御説明申し上げます。

（以下、資料説明）

結論といたしましては、一番最後、次のページにありますように、今般、本製剤につきましては承認を整理するとのことで、整理届出書が提出された次第でございます。こちらのほうは既にもう手続のほうは完了いたしております。

本部会におきまして非常に慎重な御議論をいただきまして、乳房炎の治療の手段が限られている中で、少しでも酪農家の一助になればということで御承認をいただいたものでございますけれども、結果的に提出されました臨床試験の結果は、こういったものでございました。これ自体はやむを得ないものではございますけれども、こういった結果になりましたことにつきまして、結果のみになりますけれども、一応、御報告を申し上げたいというふうに考えておるものでございます。

御報告は以上でございます。

○下田部会長　ありがとうございました。ただいまの報告に対して、何か先生方御質問ありますでしょうか。

鬼武先生お願いいたします。

○鬼武委員　２つお尋ねいたします。１点は、こういうふうな形で一応承認はするのだけれども、条件をつけるというような形で、過去にこういう同じような薬剤というか、承認があったのかというのをお尋ねしたいのと、それと、実際にもうこれは平成25年ですか、承認されていまして、その後、実際に販売されて使われていたかどうかということ、その２点、どれぐらい販売実績があったかというのと、使われて効果がないというと、企業の方はちょっとあれだと思うのですけれども、その２点について、もし可能な限りで教えていただければと思います。

○事務局　まず、販売実績でございますけれども、今まで製造販売はされておりました。ちょっとその本数等につきましては、詳しい報告は受けておりませんので、今現在、お答えすることはできませんけれども、製造販売はされておりました。また、同じような承認条件を付して、承認をされた製剤も過去にほかにございます。ただ、その結果が報告されたというのは、恐らくこれが最初ではないかというふうに思います。ほかの承認条件をつけたものにつきまして、まだその結果というのは出されていないという状況になるかというふうに思います。

○鬼武委員　もう一点、ではお尋ねして、例えば承認条件を出せてある程度条件をつけて、試験結果が出て、今回効果がなかったという試験が出て、それである程度そういう結論が出たのですが、ほかの薬剤でも例えば一定の承認条件をつけてして、あと試験が出て、その受けつける期間というのは、期限は定めていないのですか、そういうのは。それもちょっと気にはなるんだけれども、結局そうやって売られていて、10年後か20年後に、いや、これまでやっていたけれども効果がない、ちょっとすみません、口語的に言いますけれども、そういうものだと使っているほうなり、我々承認しているのでも、ちょっとそれは責任が余りにもないような気もするのですけれども、そのルールがどうなっているのですかね。

○事務局　承認条件はいろいろな種類のものがございまして、ものによっても違うのですけれども、例えば今回のように有効性みたいな話になりますと影響が大きいということになりますので、今回の場合は速やかにということでやっております。こういった製剤については、多くの場合は再審査期間がかかりますので、遅くとも再審査期間あたり

をめどに提出するということが慣例というか、多くの場合の対応になっております。
○動物医薬品検査所長　若干補足というか、制度上は条件つき承認があって、その間にデータをそろえて、再度もう一回見直しましょうと。今後の話だと、再生医療のものですと、条件つきで承認して、本承認に持っていこうという。いかにスピーディーに供給するかというのと、安全性なり有効性なりをちゃんと担保しようという中でのこの制度の組み合わせです。今回のものもこのメーカーが最初とっていた承認についてはうまくデータが、なかなかきれいな有意差が出なかったと。一方で、臨床型乳房炎の発生率、臨床症状を出すような乳房炎の発生率のところは有意差が出ているので、そういう効果はあるのだけれども、承認された効果について、また試験してまではいかがということで、承認を整理したというようなこともあるようです。
○下田部会長　よろしいでしょうか。
○鬼武委員　私は法律的な理解の不足の部分と、それでちょっと質問があれってだったかもしれませんけれども、そういうルールがあるということでしたら、その中で検討されればいいでしょうし、やっぱり速やかな承認というのもこの間、薬で言われていますので、それは一方で必要なことだと思いますので、そのバランスはあると思います。ありがとうございました。
○下田部会長　ありがとうございました。
　ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。
　それでは、御了解していただいたという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。

○下田部会長　ほかには事務局からはよろしいでしょうか。
○事務局　それでは、次回の部会開催日についての御報告をさせていただきます。委員の先生方からは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。先生方から御連絡をいただきました結果をまとめまして、部会長の出席が可能であり、最も多くの委員の出席が可能な日でありますのが、平成27年９月２日水曜日でございます。９月２日水曜日の午後の開催とさせていただきたいと考えております。
○下田部会長　それでは、次回開催日予定は、平成27年９月２日水曜日の午後とさせていただきます。
　そのほかありますでしょうか、事務局からは。

○事務局　特にはございませんけれども、本日、パソコンを使って電子資料で先生方に資料を御閲覧いただきました。パソコンについてはそのまま置いていただきまして、私どものほうでシャットダウンをいたします。また、ＩＤとパスワードを記したカードを先生方にお配りしているかと思いますけれども、それもその場にお残しいただいてお帰りいただければと思います。

また、今回初めて私どももこれを使っての実際の審議ということをさせていただきまして、いろいろ不行き届きがあったかと思います。重ねておわびを申し上げますとともに、先生方のほうから、これちょっと使いにくかったとか、使用感ですとか、何か御意見があれば今後の改善に役立てたいと思いますので、また個別にメールなり、御意見なりをいただければと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上になります。

○下田部会長　それでは、会議を終了させていただきます。

本日は審議いただき、どうもありがとうございました。