

22動薬第3855号
平成23年2月2日

社団法人 日本動物用医薬品協会理事長 殿

農林水産省動物医薬品検査所長



「薬事法関係事務の取扱いについて」の一部改正について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条第1項の規定により読み替えて適用される同法第14条第1項に基づく動物用医薬品等の製造販売承認申請の際に添付すべき資料を作成するための試験法のガイドライン等（以下「ガイドライン等」という。）については、「薬事法関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）の別添8により定めているところです。

今般、「マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン」の追加を行うため、本通知の別添8の一部を別紙新旧対照表のとおり改正しましたので、貴会会員への周知方よろしく申し上げます。

別紙

○「薬事法関係事務の取扱いについて」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知) 新旧対照表

| 改正後 | 改正前 |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">記</p> <p>1～6 (略)</p> <p>別記様式1～13 (略)</p> <p>別添1～7 (略)</p> <p>別添8 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> | <p style="text-align: center;">記</p> <p>1～6 (略)</p> <p>別記様式1～13 (略)</p> <p>別添1～7 (略)</p> <p>別添8 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> |
| <p style="text-align: center;">目次</p> <p>1～11 (略)</p> <p>12 動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針</p> <p>12-1 動物用抗菌性物質製剤の臨床試験における有効性評価指針</p> <p>12-2 <u>マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン</u></p> <p>13～16 (略)</p> <p>1～11 (略)</p> <p>12 動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針 (略)</p> <p>12-1 動物用抗菌性物質製剤の臨床試験における有効性評価指針 (略)</p> | <p style="text-align: center;">目次</p> <p>1～11 (略)</p> <p>12 動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針</p> <p>12-1 動物用抗菌性物質製剤の臨床試験における有効性評価指針</p> <p>13～16 (略)</p> <p>1～11 (略)</p> <p>12 動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針 (略)</p> <p>12-1 動物用抗菌性物質製剤の臨床試験における有効性評価指針 (略)</p> |

12-2 マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンの臨床評価ガイドライン

(1) 緒言

本ガイドラインは、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチン（適用対象として繁殖母豚を除く。）の臨床試験の計画、実施及び評価手法等について、現時点で妥当と考えられる方法論と一般的な手順を述べたものである。マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症は、*Mycoplasma hyopneumoniae*を原因菌とする常在性の慢性呼吸器病であり、その罹患豚では発育不良を呈して飼料効率が低下し、養豚経営上、生産性阻害を伴う甚大な経済的被害をもたらす重要な疾病である。本病は、病気の発症に生体側の要因を含む多くの因子が関与し、感染・発症防御と特定の免疫との関連が未だ解明されていない「内因性感染症」の範疇に入る疾病であることから、臨床試験において本病に適用するワクチンの有効性を適正に評価するためには、群単位の飼料効率、増体率等の生産性の改善効果を評価項目として設定することが必須である。

このガイドラインは、本ワクチンの製造販売承認申請等のために添付することが必要となる資料のひとつである臨床試験が効率的かつ的確に実施され、臨床試験の質の向上に資することを目的とするものである。なお、動物用医薬品としての有効性及び安全性を評価するための十分な臨床試験成績が得られるならば、本ガイドライン以外の方法によることも可能であるが、その場合には、十分な科学的根拠をもって、その試験の妥当性を主張することが必要である。

なお、本ガイドラインに基づいた治験を実施するに当たっては、動物用医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年農林水産省令第75号）及び関係ガイドライン（「動物用医薬品の臨床評価に関する一般指針について」）などの規制要件を遵守しなければならない。

(2) 被験薬

ア 被験薬は、原則として以下の非臨床試験成績及び資料により、その有用性が十分に期待できるものでなければならない。

(ア) 豚に対する安全性試験

(イ) 用法及び用量設定の根拠となった試験

(ウ) 豚における有効性試験

(エ) 規格及び検査方法の設定の根拠となった試験

(オ) 製造用株に関する微生物学的安定性試験

(カ) 自家試験

イ 被験薬の直接の容器又は直接の被包に、以下の事項を邦文で明瞭に記載しなくてはならない。

(ア) 「治験用」の文字

(イ) 治験依頼者の氏名及び住所

(ウ) 識別記号

(エ) 製造番号又は製造記号

(オ) 貯蔵方法、有効期間等を定める必要のあるものについては、その内容

(3) 治験実施機関等の選定

次の条件を満たす施設（農場）を被験動物飼育施設として選定する。

ア 被験豚飼育施設及びその周辺地域における豚の飼育管理・一般衛生管理状況、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症も含めた各種豚疾病の発生状況等が確認できる施設

イ 1か所で試験群30頭以上とし、2か所以上での被験薬投与合計症例数が60頭以上となる規模の施設

ウ 被験薬の有効性及び安全性について、精密かつ客観的な観察・考察ができ、その投与結果について統計学的な資料が得られる施設

エ 被験豚について、必要とする期間、追跡調査が行える体制が整っている施設

オ 各種ワクチネーションを含む衛生対策を実施し、伝染病の侵入を防止する体制が整っている施設

カ ワクチネーションプログラム、他の薬剤の使用状況、消毒等の衛生管理に関する情報が得られる施設

(4) 被験豚の選定

ア 選定基準

(ア) 品種又は系統が明らかな健康な豚

(イ) 母豚及び生年月日が明らかな豚 (哺乳豚、肥育豚)

(ウ) 治験実施前後の被験豚のワクチン歴 (ワクチンの種類、株名等を含む。)、他の薬剤の使用歴、飼料の種類と給与歴、飼養方法 (豚舎構造、飼養形態、給餌・給水方法) 等が明らかな豚

イ 除外基準

(ア) 発熱、呼吸器症状、消化器症状等の臨床で、異常が認められる豚

(イ) 疾病の治療を継続中又は治癒後、間がない豚

(ウ) 明らかな栄養障害又は発育不良が認められる豚

(エ) マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症不活化ワクチンを接種された豚

ウ 試験群

1施設当たり30頭以上の豚を無作為に抽出して試験群とし、個体識別を行う。

エ 対照群

(ア) 試験群と概ね同一の生年月日で統計処理の可能な頭数を無作為に抽出して対照群とし、個体識別を行い試験群と同一の施設に配置する。

(イ) 原則として、陰性対照群とする。被験豚飼育施設が *Mycoplasma hyopneumoniae* の重度な浸潤・流行地である等やむを得ない場合には、陽性対照群を設定する。

(ウ) 陽性対照群に用いるワクチン (陽性対照ワクチン) は、原則として日本において既に承認され、被験薬と同等の成分を含有するワクチンとする。

(5) 被験薬の投与方法、投与量、投与期間、併用薬等

ア 投与方法、投与量及び投与期間

(ア) 試験群

被験薬の記載事項、外観及び内容に異常がないことを確認した後、非臨床試験成績に基づき設定された用法及び用量に従って投与する。

(イ) 対照群

原則として、陰性対照群を設定することとする。陽性対照ワクチンを用いる場合には、その用法及び用量に従って陽性対照群に投与する。

イ 併用薬

併用薬は、原則として用いない。ただし、必要とする場合は併用薬の名称、用法・用量及び使用の理由を記録する。

(6) 観察・検査項目及びその方法

ア 一般臨床観察

(ア) 被験薬の投与前及び投与後に、試験群及び対照群の全て又は一部(統計学的処理の可能な頭数)の個体について元気、食欲、呼吸器及び消化器症状等の一般臨床上的異常の有無を観察し、記録する。その観察において、試験期間中に異常が認められた個体は、異常の内容を記録する。

(イ) 試験期間中、被験豚に異常が認められた場合には、その原因究明のために症状に対応したサンプリング(血液、鼻汁、糞便等)を行い、病理学的検査、微生物学的検査等を行う。また、被験豚に死亡が認められた場合には、その原因究明のために剖検を実施し、死亡豚の臓器、病理材料等について病理学的検査、微生物学的検査等を行う。

イ 投与局所の観察

投与局所における腫脹、硬結等の接種反応の有無を観察する。接種反応が認められた場合は、消失するまで観察し、記録する。

ウ 体重及び飼料摂取量の測定

(ア) 投与前後での経時的な推移が明らかになるよう測定回数・間隔を設定する。測定間隔は原則として、試験期間が4か月以上の場合、投与開始直後及びその後は4週間隔とし、体重及び飼料摂取量を一般的な出荷月齢である約6か月齢時まで測定する。

(イ) 調査対象豚は、原則として試験群及び対照群の全数とする。体重測

定は個体ごと、飼料摂取量は群ごとに測定し、増体重及び飼料効率を算出する。

エ 抗体応答

(ア) 必要に応じて、試験群及び対照群の一部（統計学的処理の可能な頭数）について *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する抗体測定を実施する。

検査回数・間隔は経時的な推移が明らかとなるよう設定することとし、原則として、試験期間が4か月以上の場合は投与開始直後及びその後は4週間隔とし、試験群及び対照群の同一個体より採血する。

(イ) 抗体価の測定方法については、酵素抗体法（ELISA）や補体結合反応（CF）などの客観的に評価できる方法であり、原則として薬効薬理試験において被験薬の有効性を評価するために科学的に妥当と判断される手法を用いて抗体価を測定する。

オ 剖検による肺病変スコアリング及び微生物分離

試験群及び対照群の一部（統計学的処理の可能な頭数）について剖検又はと畜場における観察・採材を行い、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症による肺炎病変の程度の確認（肺病変のスコアリング）、病変部からの *M. hyopneumoniae* の分離又はPCR検出等を実施する。また、必要に応じて、病変形成等に関与したと推察されるその他の微生物（*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Salmonella Choleraesuis*、*Haemophilus parasuis*、*Streptococcus suis* 等）の分離・検出等を実施する。

カ その他

被験薬の有効性及び安全性の評価が、上記の項目のみでは困難な場合は、他の科学的に妥当な項目を追加設定し、その観察又は検査方法を具体的に定めた上で実施する。

(7) 安全性データの収集

ア 観察・検査項目及びその方法に従って、安全性評価に必要な項目の記録用紙を作成し、試験群及び対照群の全ての被験豚についてデータを収集する。

イ その他、以下のデータについても収集する。

(ア) 観察された副作用及び併発症状等の有害事象の発生時期、症状、頻度、経過及び転帰

(イ) 被験薬投与前又は投与と同時並びに観察期間中に投与された動物用医薬品（被験薬以外のもの）の使用状況（名称、使用目的、使用日、使用期間、使用量等）

(8) 中止・脱落基準

ア 中止基準

(ア) 試験群又は対照群に、被験薬の対象とする疾病以外の家畜伝染病予防法（昭和26年法律第166号）第2条第1項に規定されている伝染病（以下「家畜伝染病」という。）が発生した場合は、直ちに試験を中止し、法に基づく関係機関の処置に従う。

(イ) 被験豚飼育施設の所在する農場の他の施設又はその周辺の他の農場で家畜伝染病が発生した場合は、管轄の家畜保健衛生所の指示に従う。

(ウ) 試験群及び対照群が治験継続が不適当と判断されるような疾病に罹患した場合は、直ちに試験を中止し、適切な処置を行う。

(エ) 試験群のみに臨床で、重度な異常が発生した場合は、試験を中止し、異常豚の鑑定殺も含めて検査材料を採取するとともに、病理学、細菌学、ウイルス学的検査等を実施し、その原因を究明する。

イ 脱落基準

(ア) 試験期間中、飼育管理失宜により著しく衰弱した豚又は事故死した豚

(イ) 被験薬投与に起因しない臨床上の異常を認め、回復の可能性がない豚

(ウ) 同一個体でペア血清の採取ができなかった豚（抗体測定のみ）

(エ) 同一個体で規定回数体重測定ができなかった豚（体重測定のみ）

(オ) 被験豚飼育施設の事情により廃用又は転売された豚

(カ) 個体識別が不明になった豚

(9) 統計解析方法

各試験農場ごとに、試験群における臨床症状発現数、体重測定値（平均一日増体重）、飼料効率（期間中の増体重を期間中の飼料摂取量で除す）、肺病変形成の程度（肺病変スコアリング）、抗体価測定、起因微生物の検出等の検査成績について、対照群との間の有意差検定を行う。また、全体成績の取りまとめについても、統計学的解析手法を用いて行う。その際、用いた有意差検定の方法及び有意差の程度（危険率5%の場合、危険率1%の場合）を明確にする。

なお、ひとつの例示として、農場別及び全体成績における統計学的解析手法を以下に示す。

ア 農場別

増体重については、一元配置分散分析を行い、有意差が認められた場合には、Tukeyの方法により試験群間の比較を実施する。肺病変面積については、Kruskal-Wallisの順位和検定を行い、有意差が認められた場合には、Dunnettの方法により試験群間の比較を実施する。

イ 全体

増体重については、全ての治験実施農場の陰性対照群及び試験群をまとめて一元配置分散分析を行い、有意差が認められた場合には、Tukeyの方法により試験群間の比較を実施する。肺病変面積についても同様に、全体の群をまとめ、Kruskal-Wallisの順位和検定を行い、有意差が認められた場合には、Dunnettの方法により試験群間の比較を実施する。

(10) 評価方法及びその基準

ア 有効性

次の場合、有効性が認められたと判断する。

(ア) 臨床観察

各臨床所見項目のスコア基準を表1に示した。試験期間中、毎日観察して当該基準に基づいたスコアを記録し、有効性評価を行うこととする。

表 1 臨床評価項目のスコア基準

| 項目 | 臨床評価スコア | | | |
|------|------------------|------------------|--------------------------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 呼吸状態 | 正常 | やや速拍 | 速拍 | 困難 |
| 発咳 | なし | 散発 | 頻発 | ・ |
| 活力 | 正常 | 減退 | 消失 | ・ |
| 食欲 | 正常 | やや不振 | 不振 | 廃絶 |
| 体温 | 38.0～ 39.5℃未満 | 39.5～ 40.5℃未満 | 37.0～38.0℃未満 又は40.5～41.5℃未満 | 37.0℃未満又は 41.5℃以上 |

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行（臨床症状、細菌学的検査等により流行の判定を行う）が認められたとき、試験群における臨床評価スコアの程度は、原則として陰性対照群と比較して明らかに低くなければならない。また、陽性対照群を設定した場合には、試験群における臨床評価スコアの程度は、原則として陽性対照群と比較して同等以下でなければならない。

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかったとき、試験群における臨床評価スコアの程度は、原則として陰性対照群（又は陽性対照群）と比較して同等以下でなければならない。

(イ) 体重測定及び飼料効率

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められたとき、試験群の増体重あるいは飼料効率は、陰性対照群と比較して明らかに大きくなければならない。また、陽性対照群を設定した場合には、試験群の増体重あるいは飼料効率は、陽性対照群と比較して同等以上でなければならない。

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかったとき、試験群の増体重あるいは飼料効率は、陰性対照群（又は陽性対照群）と比較して同等以上でなければならない。

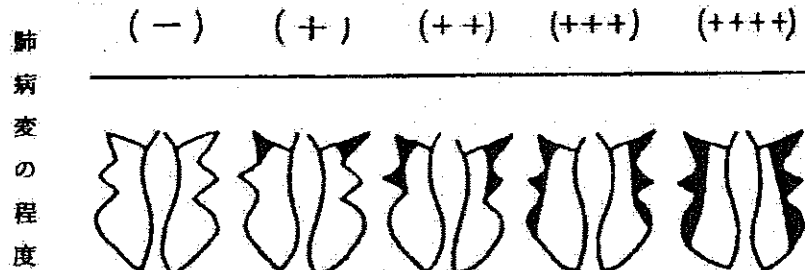
(ウ) 剖検による肺病変スコアリング

剖検時における豚マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の肺

病変の各項目のスコア基準を図1に示した。(出典：豚マイコプラズマ肺炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準(動物用抗菌剤研究会報 No.18 p.44-46, 1997))

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められたとき、試験群の病変陽性率及び病変スコアの程度は、陰性対照群と比較して明らかに低くなければならない。また、陽性対照群を設定した場合には、試験群の病変陽性率及び病変スコアの程度は、陽性対照群と比較して同等以下でなければならない。

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかったとき、試験群の病変陽性率及び病変スコアの程度は、陰性対照群(又は陽性対照群)と比較して同等以下でなければならない。



なお、類症鑑別のため、肺充出血、胸膜の癒着、結節形成および出血性硬結の有無を記録する。

図1 肺の肉眼的病変の程度

- (-)：肺のいずれの部位にも全く肝変化が認められない。
- (+)：肺の前葉の背面又は腹面の左右か一方に肝変化が認められる。
- (++)：肺の前葉と中葉の背面及び腹面の左右か一方に肝変化が認められる。
- (+++)
- (++++)

化が認められる。

(エ) 剖検時における肺病変からの微生物の分離・検出成績

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められたとき、試験群の *M. hyopneumoniae* の分離・検出率は、陰性対照群と比較して明らかに低くなければならない。また、陽性対照群を設定した場合には、試験群の本菌の分離・検出率は、陽性対照群と比較して同等以下でなければならない。

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかったとき、試験群における本菌の分離・検出率は、陰性対照群（又は陽性対照群）と比較して同等以下でなければならない。

(オ) 抗体応答

被験薬投与時における試験群及び対照群のそれぞれの抗体価の分布は、原則として同程度でなければならない。

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められたとき、試験群の抗体応答は、陰性対照群の抗体応答と比較して、被験薬の有効性を裏付けるものでなければならない。

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかったとき、1回投与の場合は、被験薬投与時と投与後1～2か月目の同一試験豚の抗体価を比較し、2回以上投与の場合には、被験薬第1回投与時と最終投与後1～2か月目の同一試験豚の抗体価を比較する。原則として、被験薬第1回投与時の抗体価と同等以上あるいは有効性評価において設定した抗体価以上に上昇した例を抗体応答陽性とし、下降した例を抗体応答陰性とする。試験群の抗体応答陽性率は、対照群の抗体応答陽性率と比較して明らかに高くななければならない。また、陽性対照群を設定した場合には、試験群の抗体応答陽性率は、陽性対照群と比較して同等以上でなければならない。

(カ) 実験室内感染試験

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかった場合には、試験群及び対照群の一部（統計学的

処理の可能な頭数)の豚を実験室内に搬送し、薬理試験等において科学的に妥当と判断される方法を用いて感染試験により、被験薬の有効性を評価しても良い。

(キ) その他

被験豚飼育施設にマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症の流行が認められなかった場合には、上記ア～オの項目(必要に応じてカを含む)の成績に基づき、被験薬の有効性を総合的に評価する。

イ 安全性

次の場合、安全性が認められたと判断する。

(ア) 臨床観察

試験群においては、原則として非臨床試験で確認された反応以上又はそれ以外の臨床症状を認めてはならない。また、試験群の臨床的異常の発現率及び程度は、陰性対照群(又は陽性対照群)と比較して著しい差を認めてはならない。

(イ) 投与局所の観察

腫脹、硬結等の接種反応が認められないか、あるいは、認められても非臨床試験の1用量投与で認められた程度と同等以下の反応でなければならず、その消長期間も非臨床試験において設定された期間を超えてはならない。

(ウ) 体重測定

試験群の増体重は、陰性対照群(又は陽性対照群)と比較して同等以上でなければならない。

ウ その他

その他の妥当な項目を用いて有効性又は安全性の評価を行う場合は、原則として収集されたデータを公知の方法又は科学的に妥当な方法により評価し、判断する。

(11) 結果の解析及び結論

観察又は試験期間終了後、速やかに全施設の記録用紙を収集し、その記

録内容を詳細に点検する。記入漏れ、誤記等の有無を再度観察・記録者に確認する。

ア 結果の解析

(ア) 有効性

- ① 試験群及び対照群の臨床観察記録、体重測定値、飼料摂取量、剖検成績及び微生物の分離・検出成績を取りまとめ、評価基準に基づき評価し、解析する。
- ② 被験薬投与時における試験群と対照群の抗体価、被験薬投与後の両群の抗体応答及びその推移を取りまとめ、評価基準に基づき評価し、解析する。
- ③ 中止・脱落例については、別にその結果を取りまとめる。

(イ) 安全性

- ① 臨床観察記録、投与局所の観察記録、体重測定値の取りまとめ成績及び各有意差検定成績について、評価基準に基づき評価し、解析する。
- ② 異常豚について、その原因を究明するとともに、被験薬投与に起因するものか、あるいは、脱落基準に該当するものかを判定し、その経緯及び内容について解析する。
- ③ 試験期間中、脱落基準のア及びイに該当することが疑われる被験豚が認められた場合は、その原因について解析する。
- ④ 中止・脱落例については、別にその結果を取りまとめる。

イ 結論

(ア) 全ての被験豚飼育施設における有効性及び安全性の評価が、それぞれの評価基準を満たしている場合は、全体的な結論に客観的な考察を加える。

(イ) 各被験豚飼育施設ごとの有効性及び安全性の評価に差が認められる場合、又は評価基準を満たさない場合は、各々の評価結果を多面的な視点から十分に検討・解析した後に全体的な結論とし、客観的な考察を加える。

13～16 (略)

別添9 動物用医薬品等の再評価及び再審査に係るガイドライン等
(略)

13～16 (略)

別添9 動物用医薬品等の再評価及び再審査に係るガイドライン等
(略)