

薬事・食品衛生審議会動物用医薬品等部会議事録

日時：平成13年5月23日（水）

14:00～17:00

場所：農林水産省第2特別会議室

出席者

委員

青木 宙	赤堀 文昭
澤田 拓士	清水 実嗣
中川 秀樹	平山 紀夫
星 欽彌	前田 昌子
山本 亮	吉倉 廣
吉田 仁夫	

：座長

衛生課	宮島 成郎	栗本まさ子
	大石 弘司	小池 良治
	松尾 佳典	関口 秀人
	山本 欣也	田村 典朗

水産庁	小關 良二	増田 真人
	松本 聰司	戸邊 伸一

動物医薬品検査所	牧江 弘孝	田村 豊
	境 政人	

議事

審議事項

(1) 動物用医薬品の製造(輸入)承認の可否及び再審査期間の指定について

[継続審議]

〔動物用一般医薬品調査会関係〕

【新投与経路動物用医薬品・新剤型動物用医薬品】(輸入承認)

注射用モキシデックSR

(共立商事(株))

<審議>

({ }は事務局の回答)

製剤に問題はないが、これが実際に使用される過程で放射線滅菌されていたということが解って物議を醸したときに、この会としてどういう対応が可能なのか。

個人的にはこの製品に問題はないと思う。

科学的な判断以外に問題がある。市場に出たときに社会問題になる可能性も秘めている。確実に情報を提供している中で起きてくるのならそれは仕方ないが、知らされていなくて後で判ったということになると問題になる。科学的には問題はないが、国民感情としてそれが受け入れられるかどうかの判断が重要である。

日本はまだ放射線に対してアレルギーなどあるが、医薬品の方では随分使われているので、製品としては問題はない。

部会の目的として、科学的に適正かどうかだけでなく、それ以外のことについても判断するのか。そうだとすると、これだけ滅菌の方法を記載するのはアンバランスになるが、先々のことを考えると、情報の公開ということで、滅菌方法を記載した方がいいのではないか。

小動物の臨床の立場からはどうか。

この製剤が注射薬であるということで、獣医師がどんな方法で滅菌されているかに注目すると思う。一方で、対社会的に、おそらく獣医師は使用する薬剤について、実際にどういう方法で滅菌されたかを説明しながら使用することはないと思われる。そういう意味で、これだけの資料が添付され、安全性が確認されている以

上、ガンマ線滅菌されているという表示をすることについてこだわりをもつ必要はないのではないか。

日本人の持つ放射線に対する精神的なアレルギーそれだけの問題であると思う。だから隠してしまう必要はないが、表示する必要があるのかというと、すでに人間の方の医療用に製剤としていろいろなものが出ている。人間の方では、放射線で滅菌しているという表示をしているのか。

{ 医療用具はしているが、それは少し意味が違って、滅菌してあるかどうかという観点から示している。 }
積極的な反対意見がなければ承認ということでよいか。

回答書2ページ2、3 製造原料で「血清等」とあるが、これは何か。

{ 23ページから24ページに別紙6の記載があるが、細胞培養に用いる牛胎子の血清である。そういうものにガンマ線滅菌を施したという事例を紹介したものである。 }

照射するとかなり血清はだめになると思うが。

{ 人の血液でもこういうことはやられていると思うが、自家輸血を行うときには、抗原抗体反応を抑制するために若干放射線処理をする。この場合は、だめにならない程度で 線を照射している。 }

たしかにガンマ線照射済み血清とは書いてあるが、滅菌のためにやっているのか。

{ 23ページに表があり、牛胎児血清が並んでいるが、5番目と6番目は 線滅菌済みと書いてあるので、滅菌を目的として照射していると思われる。 }

濾過滅菌をやらないで 線滅菌だけを行っているのか。例示するときに、本当に今の話に該当する例なのか。濾過滅菌を行った上でガンマ線照射をしているのではないか。そこはもう一度チェックしてほしい。

{ 了解した。 }

目的がはっきりすればよいと考えていいのか。

今の話は例示が適切かどうかという問題である。血清に 線を大量に照射すると、だめになってしまう。使用目的からいっても本当に滅菌のために 線照射をしているとは考えにくい。これはチェックしてもらえばよい。それから、表示の話で、他の動物用医薬品と横並びで表示をしないのは一つの考え方である。

動物薬としては表示をするのは初めてなのか、あるいは、過去にもあったのか。表示するかしないかは大きな問題であるが、どうするか。事務局としては表示する必要はないのではないかということであるが。

{ 現段階での判断を申し上げたが、部会で審議いただいて表示の必要があるということであればその方向でいく。 }

今後このような製品が出てくるとすれば、今の時点できちんと表示をしておいた方がよろしいのではないか。

今までの製品を調べて表示されているかどうかチェックしたらどうか。

{ はい。調べます。 }

もしそのような表示の前例があるのなら、この製品にも表示をつけて承認するということでどうか。他と違うのは、薬剤そのものの問題ではなくなっている。この会としては薬剤として問題なければいいと言い切ってもいいのかもしれないが、社会を考えると慎重にならざるを得ない。

別段注射薬について滅菌法を表示しなければならないということはない。しかし、あえてここで出していいのかどうかということであるが、出さなくてもいいと思う。

局方に基づく滅菌法をやっているのであるし、医薬品でもこの滅菌法は多く用いられているので差し支えない。表示についても、全ての製品について滅菌法が記載してあるわけではないので、これだけ記載するかどうかは検討した方がよい。むしろ、表示する必要はないと思う。

社会的な感情を考慮すれば、将来的にこういう製品が増えていくとすれば、大丈夫だということを示すためにも書いておいた方がよい気もするが、あえて書く必要がないという意見もわかる。

滅菌法を表示しなさいと言うだけの根拠は乏しい。申請者に任せると一つの手である。ここで審議された内容を申請者に伝えて、使用者に充分情報を提供すると会社が考えれば表示するだろう。もう一つ事務局に確認したいのは、これが一つの前例になると思うが、今までにこのような滅菌法はなるべく避けるように指導してきたと思う。これを承認するのであれば、今後は積極的にどうぞという指導をしなければならない。今回はたまたま注射剤であったためにわざわざ滅菌方法を書く必要はないという判断もあった。医薬品に用いられている接着剤についてはガンマ線で滅菌してあるという記載がされている。資料の14ページ「フィブリン接着剤 タココンプ」は、15ページの頭に「無菌性を担保するために 線照射をしている」であるとか、20ページの「デクラート」も、無菌の有無というところで同様のことが書いてある。これは注射剤でないので書いてあるのだと思う。そのあたりがどのような方針なのか事務局にお聞きしたい。

{ 線照射を用いた滅菌法を推奨するつもりはなく、この製剤はこの方法しかとれなかつたということでそれを検討したということである。今後 線照射をした申請があれば、個々に判断していくかなければならない。線照射を採用した理由が妥当かどうかを第一に考えるべきで、その上で安全性に関するデータが充分かどうか

を見ていかないといけない。表示の問題は、注射剤であるからそのような判断をしたということであるが、その他の製剤について、医薬品で行われているように表示をさせることになるのではないか。}

事務局の今の説明だと、表示した方がよいと思う。先のことを考えて、今から明示するという姿勢のほうがいいのではないか。

滅菌をしているのだから明示してかまわない。

表示をしてはまずいという意見はあるか。

隠したという誤解は受けたくない。明示することを条件として承認ということとする。

{ ありがとうございます。本剤については、「線滅菌済み」である旨を表示をすることを条件として承認を可とし、薬事分科会に報告する。なお、血清に関しての資料については事務局において確認し、添付が適当であるかどうかを判断し、不要であれば削除する。また、再審査期間は、新投与経路動物用医薬品並びに新剤型動物用医薬品ということで6年間とする。製剤は劇薬に該当しない。 }

[動物用生物学的製剤調査会関係]

【新有効成分含有動物用医薬品・新動物用配合剤】(製造承認)

“京都微研“牛下痢5種混合不活化ワクチン

(（株）微生物化学研究所)

<審議>

({ } は事務局の回答)

測定しているのはIgGであるのか。概-58ページを見ると、母牛の血清中和抗体価と子牛の血清中和抗体価の関係がよく判らない。

{ 测定しているのはIgGである。nの数からみると有意に相關していると申請者は言っている。 }

母牛の血清中和抗体価と子牛の血清中和抗体価をこのようなグラフにすることが本当に意味があるのか疑問である。母乳中に出していく抗体と血清中にある抗体とは違う。母乳中に出るのはIgAではないか。

通常の抗体価の主体はIgGである。IgGは通常のミルクならあっという間に減ってしまう。IgGだけ測定しているという話であるが、トータルの抗体として測定したということではないか。ただ、初乳は量的にほとんどIgGである。

母牛の成績がいかに良くても初乳を確實に飲ませないと子牛については良い成績がない。牛の場合、免疫グロブリンの80%以上がIgGなので、人間の初乳とはまた違う。初乳は生まれてからなるべく早く飲ますのが原則である。通常4時間以内である。それが12時間くらい経ってから飲ますとIgGの上がり方が通常の半分くらいになってしまふ。24時間もたつと1割くらいしか上がってこない。従って早く飲ませることが重要であるが、ここではいつ飲ませたかがわからない。

{ 各農家で通常の方法で飲ませている。常識的なことは守っていると思う。 }

案外それが徹底していない。例えば夜間に分娩した場合、翌朝やることもある。飲んだかどうかという確認をしているのか。試験群の子牛の血清蛋白を測定すればすぐわかる。母牛をつけてやっているものと分離してやっているものがあるが、母牛につけているのは必ずしも理想的とはいえない。というのは、3割くらいの牛は12時間くらいでようやく初乳を飲むというのが普通である。試験をする場合は、きちんと初乳を飲んでいるかどうか確認するべきである。この資料だけを見ると、試験の方法が妥当かどうか疑問を感じる。

{ 申請書中の臨床試験の報告書に初乳を飲ませたかどうかの記載はない。実際にいつ飲んだかは書いていない。 }

子牛のほうの成績がよければ問題はないが、あまりぱっとしないので、果たして充分な初乳を飲ませたのかどうか疑問に思った。

効能で、妊娠中の牛を免疫して乳汁免疫を期待するワクチンであるという記載がある。子牛が生まれると、初乳を飲むことによって抗体が移行するが、ここではそれだけの話である。初乳だけではなくて、通常のミルクの中に抗体があり、それを毎日飲むことによって消化管の病気を治すのを乳汁免疫という。ここでは、初乳中の抗体価の高さあるいはそれを飲んだ子牛の血清中の抗体価の高さだけを問題にしているので、効能として乳汁免疫をうたうのはどうか。もうひとつ、効力について、母牛の抗体の上がる割合が試験群と対照群で違っているという話と、それから生まれた子牛の糞便の状態、病原体の分離状況をパーセントで示している。効力ということであれば、抗体の上がった割合よりも、抗体価と病原体の分離率の関係であるとか、病原体の分離でも量的なこと、例えば10の1乗のオーダーであるとかなどについての整理がなされればよいと思う。

有効性の評価の基準が明確になっていないというところから、臨床試験での効果の判定が難しくなっている。概要の48ページのところで有効性の評価基準と書かれているが、病原検出のところで評価基準を読んでみると、「試験群での疾病の発生の程度は対照群よりも低い」となっているが、これは仮説である。ワクチンを接種するところいう結果になるという仮説である。その仮説が正しいか棄却できるかどうかということを有効性の判断に使う。仮説と評価基準とそれを評価するために用いた統計手法は明らかに区別されて最初に表示

されていなければならない。適切な評価基準が何であるのかが明快になっていない。

{まとめさせていただくと、「発生の程度が対照群より低い」というのが具体的に何であるかが明示されていないということか。}

ワクチンを接種することによって疾病の発生の程度が低くなるというのは仮説である。そういうことが起こるということを、何を基準にして調べるかというのが評価基準である。その基準に基づいて対照群と比較したときに、効果があるということを適当な統計手法を用いて判断するということになる。

今のご意見では、臨床試験の効果を判定しにくいというニュアンスで発言されている。その理由として評価基準が明確になっていない。適切な評価基準が選択されていないのではないかとも考えられる。

{ご理解いただきたいのは、この牛ロタウイルス感染症は微妙な病気で、プラスマイナスではっきり出る疾患ではない。従って、野外での試験もこういう結果にならざるをえないような要素もある。}

今までのご意見を伺うと、何かもっと明確な判断基準があるように思われる。そうだとするとその明確な判断基準を取り上げるのは重要である。

子牛の下痢は他にもいくらでも原因がある。農家の現場で現実にこれらを判断するのはどうしているのか。

分娩してすぐ始まるのが大腸菌性の下痢である。1週間から10日で発生するのがロタウイルスであり、それから少し遅れてサルモネラがあり、コクシジウムがある。農家の方はこれはどういった下痢だというのかなり承知している。ロタウイルスが予防できる製剤が出れば、発生があるかないかによっても違うが、ただ単にこれで下痢が止まるということではないと思う。下痢にはいろいろ原因があるが、明確に数字として出てくることは、この資料では判らない。本当に初乳を充分飲んだ子牛を対象としてみているのか。きちんと飲ませていれば、対照群とはかなりの差が出るのではないか。

臨床試験の現場の難しさは想像はつくが、この結果をどう評価するか。この結果がだめだというのなら、さらにどういう注文を付けるかが必要になる。その場合、試験はやり直しなのかそれとも全く承認の対象外とするのか。

母牛の方の成績についてはかなり良い。これは推測であるが、初乳の飲ませ方さえきちんとすればかなりいい成績が出るのではないか。対照群と差がないということであるが、おそらくこの実験では、初乳の飲ませ方は試験群でも対照群でもほぼ同じであろう。それで、成績そのものは大した差がないが、試験群の方が対照群よりもいいということである。子牛の場合のロタウイルスの排泄についても有意差があるということである。初乳の飲ませ方云々には疑問があるが、母牛の成績から推測してこれはこれでよろしいのではないか。

ロタウイルスにしろコロナウイルスにしろ、生まれてからいろいろな段階で感染する。初乳を飲んでも排泄されるので、感染の可能性のある時ずっと母乳を飲んでいないと効かないのではないか。

肉牛の場合は母牛につけたままで2ヶ月以上母乳を飲みながら育つのが一般的である。しかし、乳牛の場合には子牛をつけっぱなしにすると搾乳の妨げになるので、即座に離してしまい、あとは母乳を人工的に与えるのが習慣になっている。その場合、子牛に与える乳はあくまでも親のものか、あるいはみんな一緒にしたものと与えているのか。

初乳を与える量は、大体体重の10%が目安である。通常子牛の体重は、母体重の7.2%くらいが正常体重である。600kgの母体であれば、42~43kgである。従って、初乳の量は4.3Lとなる。初乳の飲ませ方というところを見ると、「各1L以上を2回飲ませた」となっているが、おそらく1Lも含まれているだろう。そうすると1日2Lしか与えていないということになる。それからいっても、本当に適当な量が与えられたのかどうか疑問である。先ほどのご指摘の通り、すぐ排泄されてしまうということだが、初乳を発酵乳という形で保存しておいて継続的に飲ませるという農家もかなりある。通常初乳は1週間くらいしか与えていないが、このようにすればかなり病気は抑えられる。ここでは母牛の臨床観察もしているようだが、乳質も重要である。例えば乳房炎であるとか乳頭損傷があるような場合は、抗体価が上がってこないことがある。また、難産の場合もなかなか抗体価が上がってこない。ここでの説明は全て正常分娩と書いてあるので、問題ないと思うが、初乳が効果的に使われているかどうかに左右される。ここでの成績では母牛のほうの成績がいいので、その母牛からとれる初乳だから、それは飲ませ方が正しければかなり有効であるので、この薬剤についてはこれまでいいと思う。

この製品について、もう一度再審議、あるいは取り下げるといった意見はあるか。

概要48ページの有効性の判断基準のところで、一つは病原検出、一つは抗体応答ということだが、母牛に抗体が産生されれば効果があったという判定基準になっているが、子牛に下痢が起きるか起きないかが問題であるとすると、生まれてきた子牛の下痢の発生頻度が効果の判定基準になるべきではないか。それを母牛の抗体価で判定するのは疑問である。病原検出についても、やはり下痢の発生頻度で効果があったかどうかを試験群と対照群で調べるといった整理をすると、理解しやすい。この場合試験群と対照群において、ワクチンを接種してもしなくても、発生頻度に差がないという帰無仮説を立てるとすると、その帰無仮説の検定をするのが

統計処理であるわけである。しかし、ここではそういうわけではないので、仮説は仮説であり評価基準ではない。明らかな評価基準に基づいて評価した結果がこうであるというような臨床試験のあり方であってほしい。

それはこの製剤についてではなくて今後の課題ということか。

臨床家の先生がこの判断基準でよいといふならよいが、臨床を離れて評価をすると先ほど申し上げた課題が残るので、その課題については今後ご検討いただきたい。

この手のワクチンの野外試験は難しいところがたくさんある。下痢の原因はこの3つの病原体に限らずたくさんあるし、たまたま試験時にこの3つだけが関与する下痢の流行があれば諸々の評価ができるのだろうが、そのあたりは難しい。そういうこともあって、申請書を見ると個々の病原体について、免疫した母牛の血清、初乳の抗体価、それを飲ませた子牛を使って、どれほど母牛の抗体が上がったら有効かという試験が行われていて、それが有効抗体価ということになっている。概-53ページを見ると、基準に照らして有効抗体価を持っているのがこれだけあるという成績になっているので、基礎試験と照らし合わせて効力としてはこれでいいと思う。

野外試験は難しいという前提があるので、薬理試験をもっと充実させる必要があるのではないか。臨床試験で子牛の抗体価が高い、その中でウイルス分離、菌分離というのはおそらく流行がなければほとんどないわけである。薬理試験において、母乳を飲ませた新生子牛での抗体価並びに攻撃試験でウイルス分離、菌分離というのは実際やられているのは非常に少ない。こういう成績があれば、野外での成績をかなり信頼性を持って評価できる。

先ほどのお話だと初乳はかなり長く飲ませるということなので、「適用上の注意」に何日飲ませるというような記述をするのか。1回飲ませるだけでもいいのか。

通常の場合は1週間でよい。発酵乳として飲ませる場合は1ヶ月くらいのませるが、全部の農家でやっていけるわけではない。しかし、発酵乳として飲ませるなどと書かなくても、それぞれ考えてやっているので、このままの記述でよい。日数については書く必要はない。

これ以上の書類の整備は難しいと考えられるので、この内容のままで承認としてよろしいか。

{ 乳汁免疫という言葉を用いるのはおかしいというご指摘があったが、適当な言い方があるか。 }

初乳だけではなく、毎日飲むミルクの中に間断なく抗体がでてきて、それによって成立する免疫が乳汁免疫である。そういう意味ではむしろ母子免疫である。乳汁免疫をうたうのであれば、分娩後1週間から10日のミルク中の抗体価が評価の上から重要になる。

どちらかに統一する必要はあるか。

初乳を確実に飲ませるというのは変わらない。

どちらがいいとはいうことができない。

{ そこの表現は申請者とも相談して考えさせていただく。 }

ありがとうございます。本剤については、効能又は効果の乳汁免疫の表現を検討することを条件に承認を可とし、薬事分科会に報告する。再審査期間は6年間とする。 }

[新規審議]

〔水産用医薬品調査会関係〕

【新有効成分含有動物用医薬品】（製造承認）

ポセイドン連鎖球菌

（（株）科学飼料研究所）

<審議>

（{ }は事務局の回答）

別紙1の注意事項の「使用者に対する注意事項」で、「直ちに医師の診断を受ける」という記述があるがこれは「診断」と「診察」のどちらか。他の部分では「診察」となっているが。

{ 「診察」に直させていただく。 }

「連鎖球菌症」の記述で指摘を受けて「レンサ球菌症」と書いてあるのはよいが、販売名は「連鎖球菌」のままである。これはなぜか。

{ 「レンサ球菌」と書くのは細菌学会でも魚病学会でも常識であるが、一つ一つ変えると大変なので、今回に限ってはこのままにする。 }

販売名は「連鎖球菌」のままか。

{ これで申請が上がっているのでこのままで考えている。 }

間違いではないが、やはり「レンサ」の方がいいのではないか。概要に載っている他の製品の「ピシバックレンサ」等もカタカナである。

{ 申請者と相談して決めさせていただく。 }

ありがとうございます。本剤については、販売名について検討することを条件に承認を可とし、薬事分科会に報告する。再審査期間は6年間とする。 }

[動物用生物学的製剤調査会関係]

【新有効成分含有動物用医薬品・新剤型動物用医薬品】(輸入承認)

ストックガード5

(共立商事(株))

<審議>

({ } は事務局の回答)

本剤とこの次の製剤については申請書に、誤りが多く見受けられるので、こちらで確認したものその後で事務局にお渡しする。

{ 了解した。 }

体温の表記に摂氏と華氏とが混在しているので、統一するべきではないか。

{ 訂正させる。 }

ありがとうございます。申請書の不備を訂正することを条件として承認を可とし、薬事分科会に報告する。

再審査期間は6年間とする。 }

【新投与経路動物用医薬品】(製造承認)

日生研鶏サルモネラ不活化ワクチン

(日生研(株))

<審議>

({ } は事務局の回答)

指摘事項に対する回答書の7ページから8ページにかけて「力価試験の再現性において、ばらつきがないと判断した妥当性について、統計処理等により説明されたい。」とあるが、この指摘に対する回答を了解した理由をお聞きしたい。

{ 調査会でここは特に問題とはならなかったが、動薬検から何かあるか。 }

{ 今回は今までのサルモネラのワクチンとは別の試験方法で行っており、凝集抗体価で判定するように設定されている。新しい方法ということで、試験として成立するかどうかという観点での指摘と思うが、結果より、抗体価で判定しうるということを前提に了解している。 }

秋田県での野外試験で、ワクチン接種群で産卵率が有意に高くなっているが。

{ 理由については判らない。 }

統計的に有意ということで、考えられるのはワクチンが産卵率を高めたということと、試験群の選定が何か特別であったことがある。

マイナスのデータではないので、本質的なことではないと思う。

{ ありがとうございます。本剤については、承認を可とし、薬事分科会に報告する。再審査期間は6年間とする。 }

報告事項

(1) 動物用医薬品の製造(輸入)承認の可否等について

[動物用生物学的製剤調査会関係]

【測定項目又は原理が新しいもの】(製造承認)

日生研イムノサーチE R V

(日生研(株))

<質疑>

特になし。

(2) 動物用医薬品の製造(輸入)承認事項変更承認について(調査会相談)

[動物用抗菌性物質製剤調査会関係]

『使用上の注意の変更』

動物用プルモチルプレミックス - 20

(塩野義製薬(株))

動物用プルモチルプレミックス - 50

動物用プルモチルプレミックス - 100

<質疑>

特になし。

(3) 動物用医薬品の再評価について

ベルベリン
ジフェンヒドラミン
デキサメタゾン

<質疑>

特になし。

(4) 動物用医薬品の再審査について

日生研グレーサー病不活化ワクチン	(日生研(株))
泌乳期用スペクトラゾール	(田辺製薬(株))
注射用ビクシリン	(明治製菓(株))
ビコラント散5%	(藤沢薬品工業(株))
ビコラント散10%	(セラケム(株))
猫用ジース	(帝国臓器製薬(株))
パナセラン・F液	(富士薬品工業(株))
パナセラン・H i	
モキシデック錠7.5	(共立商事(株))
モキシデック錠1.5	
モキシデック錠3.0	
モキシデック錠6.0	

<質疑>

({ } は事務局の回答)

ビコラント散5%で、「用法及び用量」のところで「通常飼料1トンあたり～全部均一に混ぜて7日間経口投与～豚50g(力価)」というのがよく理解できない。含有量が100g中に5g(力価)となっているので、7日間に豚に1kgやらなければならないのか。

{ 1トンあたり50g(力価)を混ぜるというのは、その濃度にして7日間投与するということである。 }

モキシデック錠で、制限事項の(2)の「フィラリア検査及び寄生虫抗体検査などを実施して検査すること」というのは文章としておかしい。また、検査さえすればよいのではなく、(3)との関連において、検査の結果陽性の時の対処について明確な表現が必要なのではないか。

{ 事務局の方で訂正する。 }

5 動物用医薬品の諮詢・承認状況について

<質疑>

特になし。

[その他]

次回は8月24日(金)に開催の予定とされた。