

平成20年2月27日（水）

於・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
井上 達
熊谷 進
下田 実
中川 秀樹
福安 嗣昭

◎赤堀 文昭
小川 和夫
合田 幸広
谷口 稔明
廣野 育生
山田 章雄

◎：部会長、○：部会長代理

畜水産安全管理課

関口 秀人：課長補佐（薬事審査管理班担当）
水野 安晴：動物医薬品安全専門官
山本 欣也：水産安全室 動物医薬品安全専門官

動物医薬品検査所

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

ほか

目 次

1. 開 会	1
2. 動物医薬品検査所長挨拶	1
3. 配付資料の確認	3
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デュラミューン MX 5 (共立製薬株式会社)	
デュラミューン MX 6 (共立製薬株式会社)	
デュラミューン MX 8 (共立製薬株式会社)	
デュラミューン MX 5 FDAH (フォートダッジ株式会社)	
デュラミューン MX 6 FDAH (フォートダッジ株式会社)	
デュラミューン MX 8 FDAH (フォートダッジ株式会社)	4
②ポーシリス Begonia I D A L ・ 10 (株式会社インターベット)	
ポーシリス Begonia I D A L ・ 50 (株式会社インターベット)	10
③サーコバック(メリアル・ジャパン株式会社)	14
<動物用一般医薬品調査会関係>	
④牛用バイコックス/豚用バイコックス (バイエルメディカル株式会社) ...	23
(2) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について	
<動物用医薬品残留問題調査会関係>	37
(3) 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	
<動物用一般医薬品調査会関係>	
⑤ガストロガード(メリアル・ジャパン株式会社)	38
(4) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について	
<動物用医薬品残留問題調査会関係>	44
(5) 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

<動物用一般医薬品調査会関係>

⑥メタカム 0.05% 経口懸濁液猫 (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) …… 44

(6) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

<動物用生物学的製剤調査会関係>

<水産用医薬品調査会関係> …… 49

(7) 薬事法第 2 条第 5 項から第 7 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を定める件の一部改正
について

「単回使用汎用サージカルドレープ」一般医療機器の指定について …… 55

II) 報告事項

(1) 動物用医薬品の再評価について

「イベルメクチン」について …… 56

(2) 動物用医薬品の承認事項変更承認の可否について

<動物用抗菌性物質製剤調査会関係>

①アイプロシン-10、アイプロシン-50 (エコファーマ株式会社)

②デナガード (ノルバティスアニマルヘルス株式会社)

タイアムチン散ソフト-2% (日本全薬株式会社)

タイアムチン散ソフト-10% (日本全薬株式会社)

③デナガード水溶散 (ノルバティスアニマルヘルス株式会社)

タイアムチン水溶散 (日本全薬株式会社) …… 59

(3) 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>

ポクテム トリインフルENZA …… 61

(4) 動物用医薬品の再評価について

<動物用医薬品再評価調査会関係>

①トリメトプリム

②平成 20 年度定期再評価スクリーニング対象成分について …… 62

(5) 動物用医薬品の再審査について

<動物用医薬品再評価調査会関係>

- ①産卵異常の効能・効果の記載について
- ②Mg生ワクチン(NBI)(日本バイオロジカルズ株式会社)
- ③ノビリス MG6/85(株式会社インターベット)
- ④“京都微研,ポールセーバーMG(株式会社微生物化学研究所)
- ⑤オイルバックス6(財団法人化学及血清療法研究所)
- ⑥オイルバックス7(財団法人化学及血清療法研究所)
- ⑦“京都微研,ファイラインー4(株式会社微生物科学研究所)
- ⑧ノビリス Reo 1133(株式会社インターベット)
- ⑨サレンバック(SALENVAC)(株式会社インターベット)
- ⑩日生研馬ロタウイルス病不活化ワクチン(日生研株式会社)
- ⑪デュオライン(住化ライフテック株式会社)
- ⑫リマダイル錠 25, 同 75 及び同 100(ファイザー株式会社)
リマダイルチュアブル 25, 同 75 及び同 100(ファイザー株式会社)

<水産用医薬品調査会関係>

- ⑬水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P
及びフジペニン原末(セラケム株式会社)…………… 64

- (6)動物用医薬品の諮問・承認状況について…………… 72

III) その他

- (1)人用医薬品を伴侶動物用へ転用する場合の添付資料について…………… 74
- (2)動物用医薬品等の副作用報告について…………… 76
- (3)生物由来製品の感染症定期報告について…………… 79

- 5. 閉 会…………… 81

1. 開 会

【赤堀部会長】 それでは、定刻になりましたので、ただいまから動物用医薬品等部会を開催させていただきますと思います。

本日は、大前委員、寺脇委員、前田委員、山口委員、吉川委員、和田委員から御欠席との連絡をいただいております。また、熊谷委員が少し遅れて来られるとのこと。下田委員も車が渋滞してちょっと遅れるということですが、出席者 11 名になっており、過半数を超して成立しているということで進めさせていただきますと思います。

2. 動物医薬品検査所長挨拶

【赤堀部会長】 それでは、まず初めに動物医薬品検査所長からお話をいただければと思います。お願いいたします。

【動物医薬品検査所長】 本日は、お忙しい中、また風の強いあいにくの天候ですけれども、当所までお越しいただきましてありがとうございます。平成 20 年、年が明けてもう 2 月の終わりという時期でございます。また、平成 19 年度もあと残り 1 カ月という省にとっては忙しい、あわただしい時期かと思えます。動物医薬品検査所で承認審査事務を引き受けて、ほぼ 1 年近く経つわけでございます。おかげさまで審査業務は先生方の御理解、御協力のもとに、つつがなくという形で進行しているものと思ひ、皆様方に改めて感謝いたしております。

動物用医薬品の業界においても、こちらに移行したということでいろいろ期待が大きくなっております。今週、先週と日本動物用医薬品協会が講習会を催しております。そこでも動物用医薬品の審査業務に関して、Q&A という形で業界の方で困っていることにお答えしているわけでございます。早く承認をして欲しい、また審査事務の透明化を図って欲しいという要望についても、今後いろいろな形で対応していきたいと思っております。まだ申請に慣れていない業者のためにも、申請に必要ないろいろな項目、申請書の体裁がございませけれども、そのチェックシートを用意して、自分のところでまず遺漏のないような申請書をつくっていただきたい。あるいは、こちらでいろいろな解説書も用意しておりますが、そういうところの情報提供も的確に図っていききたいと思っております。そのよう

なわけで、今後も、効率的な承認審査事務を進めていきたいと思っております。

また、昨年の今ごろは、高病原性鳥インフルエンザが宮崎、岡山で相次いで出て、国や全国から家畜保健衛生所等の職員に協力を仰ぎながら現地対応して、防疫活動を続けていたところでございます。今年は幸いと申しますか、そのような事態に至っていない状況でございますけれども、各県においても防疫演習を強化するなど、常に緊張感を持って防疫対策に取り組んでいると聞いております。

また、動物医薬品検査所の方においても、国家備蓄用の鳥インフルエンザ不活化ワクチンを今年度の3ロットについて事前の安全性確認、力価を含めた品質検査を終了しております。それ以外にも現在、備蓄用の豚コレラの生ワクチンも検査しているところでございます。

昨年からは日本は豚コレラ清浄国という状況でございますが、それを維持するためにも、また国内の混乱を防止するためにも、緊急の備蓄用ワクチンを用意して、また的確な診断体制も推進していきたいと思っております。それ以外にも、ウエストナイルウイルス感染症の不活化ワクチン、あるいは口蹄疫などの備蓄用のワクチンがあり、いろいろな形で動物医薬品検査所の方で備蓄するものについては検査しております。

また、現在、食の安全に絡むところで中国製の冷凍食品の殺虫剤の残留・混入事件というものがございます。それに関連した昨年のペット用の飼料に関する問題の状況でございますが、それについて本省の方で検討会を開催して、それをもとに新しい法律を準備しているということで、間もなく閣議決定されて今国会で審議されていく状況と伺っております。

動物用医薬品については、輸入は自由ではございません。承認されて、また許可された工場で製造されたものを輸入していただくということ。その許可についても、GMPという日本のシステムに合うかどうか、その適合性も確認した上で許可しています。また、製造段階においても、業者の方できちっと販売・管理する中で安全性の確保を図りつつ、ロットごとの品質検査も確認しながら販売するという、非常に厳しい品質確保制度のもとで動いている製品でございます。

実際に国の方においても、承認時の審査、許可の更新時の審査という形で具体的な業務をしないとイケませんけれども、その対応がまだ人的に非常に薄いということもありまして、平成20年10月から新規定員増という予定で、動物用医薬品の審査官が、現在2名で対応しておりますが、1名追加して3名の体制で動く予定になっております。海外製品の

品質確保を重点的にということで1名増員させていただきましたので、引き続き、動物医薬品検査所で安全確保に係る業務を強化していくことを考えております。

また、いろいろな形で医薬品に関して問題が多いということで、本省においても同じように動物医薬品安全専門官が1名増員されると聞いております。動物用医薬品に係るものの人に関する保健衛生上の観点からも必要な措置であると思っております。

さて、本日の予定でございますが、承認審査に絡むもの、また再審査、再評価に絡むものと多数の案件がございます。机の上にもたくさんの申請書類、あるいは審議書類をお届けしておりますので、できるだけ確な説明と皆さん方の審議をよろしくお願い申し上げます。

以上で挨拶とさせていただきます。

【赤堀部会長】 どうもありがとうございました。

3. 配付資料の確認

【赤堀部会長】 それでは、始めさせていただきますが、まず事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

【事務局】 では、配付資料について説明させていただきます。お手元に配付資料一覧という1枚紙がございますので、それと一緒に御確認をお願いいたします。

まず、当日配付資料として、資料番号を黒で印字してあるものがございます。13番から21番までございます。続きまして、事前送付資料は資料番号を赤で記しておりまして、No. 1-1から12番までございます。

不足するもの等ございましたら、お手を挙げていただければすぐ御用意いたしますが、いかがでしょうか。

【赤堀部会長】 よろしいでしょうか。

続きまして、事務連絡をお願いします。

【事務局】 続きまして、本日の審議に先立ちまして利益相反について連絡させていただきます。前回に引き続き、アンケートへの御協力をどうもありがとうございました。今回の審議に関する利益相反に関する申し出状況ですが、いずれの議題についても御退室いただく委員及び議決に御参加いただけない委員はいらっしゃいませんでしたので、このまま御審議をよろしくお願い申し上げます。

事務局からは以上でございます。

【赤堀部会長】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デュラミューン MX 5 (共立製薬株式会社)

デュラミューン MX 6 (共立製薬株式会社)

デュラミューン MX 8 (共立製薬株式会社)

デュラミューン MX 5 FDAH (フォートダッジ株式会社)

デュラミューン MX 6 FDAH (フォートダッジ株式会社)

デュラミューン MX 8 FDAH (フォートダッジ株式会社)

【赤堀部会長】 それでは、審議に入らせていただきますが、初めに審議事項の(1)番になります。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の御審議をお願いしたいと思います。

まず初めに、動物用生物学的製剤調査会関係ですので、明石先生お願いいたします。

【明石委員】 それでは、御説明いたします。デュラミューン MX 5、6、8及びデュラミューン MX 5 FDAH、同じく6、8について、共立製薬株式会社及びフォートダッジ株式会社から製造販売承認されました、弱毒犬パルボウイルスFD2001株等を有効成分とする犬用の生及び不活化混合ワクチンであります。

本製剤は、平成20年2月6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。

詳細については、事務局から説明があります。

【赤堀部会長】 お願いいたします。

【事務局】 それでは、事前に配付させていただきました資料番号1-1、1-2、1-3、1-4を御用意ください。1-1、1-2、1-3が共立製薬株式会社から製造販売承認申請されたデュラミューン MX 5、6、8で、1-4は共同開発で、フォートダッジ株

式会社から申請されたデュラミューン MX 5、6、8のFDAHでございます。代表してその中の1-3、MX 8の資料を御準備ください。

1-3の方に「申請書」というタグがございますので、そちらをお開きください。

こちらの5番の成分及び分量欄にあるように、本製剤は乾燥の生ワクチンの成分として、弱毒ジステンパーウイルス、弱毒アデノウイルス、弱毒パラインフルエンザウイルス及び弱毒パルボウイルス及び不活化ワクチンとしてコロナウイルス及びレプトスピラ・イクテロヘモラジー及びレプトスピラ・カニコーラを主剤とする混合ワクチンです。

こちらはデュラミューンの8ですが、MX 6は、以上の成分からレプトスピラの2株を除いたものになります。またMX 5は、さらにコロナウイルスを除いた製剤となっております。そのことから今回は、このデュラミューン MX 8の申請書に沿って御説明させていただきます。

また、本製剤に「MX」という表記がついておりますが、MXのないデュラミューンの5、6、8という製剤は既に製造販売承認されております。それらの製剤と本製剤が異なる点は、弱毒パルボウイルス株が既承認の株は旧型とされている2型株であるのに対して、本製剤は新型とされている2 b型のFD2001株が使用されている点でございます。その他の成分、用法、用量は既承認製剤と全く同じでございますが、パルボウイルスが2 b型の株を主剤とするものは初めてですので、新有効成分含有動物用医薬品として御審議をお願いいたします。

それでは、詳細について概要により御説明させていただきます。

概要というタグをお開きいただいて、1ページの開発の経緯をご覧ください。4段落目にあるように、パルボウイルス、以下「CPV」とさせていただきますが、CPVは血清型により旧型の2型と、1979年以降に分離された新型の2 a型及び2 b型が報告されております。

6ページをお開きください。こちらにCPVの日本における疫学調査により、3つの表に国内の野外流行株の状況を示しております。この3つの表に示されているように、現在国内で流行している株は新型の2 a及び2 b株が主流となっております。しかし、現在国内で承認されているCPVのワクチンは、すべて旧型である2型株を製造用株として使用しております。

概要の4ページをお開きください。こちらは表1と表2がありますが、既承認ワクチン株を接種した後の血清を用いた試験が左の表1になります。右が現在の承認株、2 b型の

の表が臨床症状及び局所反応の成績です。*で番号を振っている同じ番号は同じ個体となります。*の8番の1頭で元気の減退と注射局所における腫脹及び疼痛が、*の6番でムーンフェイス及び嘔吐が認められました。この*の8番の腫脹は数日で治まり、*の6番のムーンフェイスは自然治癒しました。*の5番と7番は同腹の個体となります。この7番ではアナフィラキシー症状が認められましたが、ステロイド剤の投与により数時間で回復しております。また、*の5番では元気の減退及び食欲不振が認められ、この2頭は遺伝的にアレルギーを起こしやすい素因を持っていた可能性が推察されております。

以上の4頭以外では、臨床観察及び注射局所の観察で異常は認められず、安全性が確認されております。

また、長期の異常所見については、既承認製剤であるデュラミューン5、6、8においても確認されており、デュラミューン5、6、8及び本MX両製剤の使用上の注意に、注意喚起として記載されております。

有効性についてですが、被験薬を注射した犬における血中抗体価の上昇や抗体応答の陽性率は、右の83ページの一番下にまとめとありますが、高い陽性率を示しており、この陽性率は既承認ワクチンと同等のものでした。

以上の結果から、本製剤の野外での臨床試験で安全性と有効性が確認されました。

一番最初に戻っていただきまして、資料No.1-3の表紙に審議経過票がございます。審議経過票の7の欄にあるように、本申請については、平成20年2月6日の動物用生物学的製剤調査会で御審議いただきまして、事前の調査審議を終了し本部会に上程して差し支えない。なお、再審査期間は、新有効成分含有動物用医薬品ということで6年とされております。

また、審議結果には入っておりませんが、生物学的製剤調査会において、使用上の注意の記載場所について事務局で確認することの御意見がございました。審議経過票をめくっていただきまして2ページ目、犬に対する注意の「1 制限事項」の(2)及び(4)について、制限事項に記載するのではなく、「4 適用上の注意」の方がふさわしいのではないかと。また、制限事項に記載している理由があれば確認することということでございました。

(2)については、再評価調査会における審議を経て、平成17年12月2日の本部会において報告され、この制限事項欄に追加記載することになったものでございます。副作用報告において、デュラミューン5、6、8を含む犬の混合ワクチンについて、死亡等重篤

な症例を含む副作用が報告され、特に3カ月齢以下の幼若な犬においてその死亡例が多いことから、完全に3カ月齢以下に打たないように制限できないけれども、注意喚起をする必要があるということで、半分、制限事項的な意味合いもあったことから、この場所に記載されているものと考えられます。

(4)については、現在事務連絡を出している記載例等で、制限事項としては対象動物の制限と投与対象の制限のほか、投与後の制限。例えば投与後、激しい運動を避けるとか、投与後安静に努めて移動は避ける等が記載されておりまして、(4)はそれに類することから、現在ここに記載させていただいているものでございます。

以上のことから、事務局としては、この(2)、(4)の記載を制限事項に記載することで問題ないのではと考えまして、今回資料をこのように整備させていただいております。

以上でございます。御審議のほどよろしく願いいたします。

【赤堀部会長】 要領よく御説明いただき、ありがとうございました。

ただ、今の問題で、調査会で記載事項の書き方については少し検討なさいということで、事務局レベルで検討したけれども、このままでいいだろうということになったわけですね。これはそうすると、この部会です承すれば調査会の方は、事務局レベルで検討したけれども大丈夫だったという対応でよろしいのでしょうか。明石先生、その辺はいかがでしょうか。

【明石委員】 それで結構だと思います。

【赤堀部会長】 ありがとうございました。

それでは、ただいま御説明いただきましたけれども、先生方からの御質問、御意見等はございますでしょうか。

特にないようでしたら、事務局案を了承したことにさせていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

【事務局】 ありがとうございます。

では、本剤につきましては、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年間とさせていただきます。

②ポーシリス Begonia I D A L ・ 10 (株式会社インターベット)

ポーシリス Begonia I D A L ・ 50 (株式会社インターベット)

【赤堀部会長】続きまして、②のポーシリス Begonia I D A L ・ 10、同じく 50 でございますが、これも調査会座長の明石先生から御説明をお願いいたします。

【明石委員】それでは、御説明いたします。

ポーシリス Begonia I D A L ・ 10 及び 50 は、株式会社インターベットから製造販売承認申請されました、Vero 細胞培養弱毒オーエスキー病ウイルスベゴニア株を有効成分とする豚用の生ワクチンであります。

本製剤は、平成 20 年 2 月 6 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、新投与経路動物用医薬品ということで 6 年となります。

詳細については、事務局から説明があります。

【赤堀部会長】ありがとうございます。

お願いいたします。

【事務局】それでは、事前配付の資料番号赤の 2 番を御用意ください。そちらの「申請書写」のタグをお開きください。

本製剤は、株式会社インターベットから製造販売承認されましたポーシリス Begonia I D A L ・ 10、50 でございます。10 は 10 頭分、50 は 50 頭分とその分注量が異なるだけで、成分・分量等は同じ製剤ですので、こちらの I D A L ・ 50 を審議資料として説明させていただきます。

申請書の 2 ページをお開きください。5 番の成分・分量欄にあるように、本剤は Vero 細胞培養弱毒オーエスキー病ウイルスベゴニア株を主剤とし、dl - α - 酢酸トコフェノールをアジュバントとする生ワクチンです。ポーシリス Begonia I D A L ですが、D F 10 及び 50 という製剤について、昨年 6 月 15 日の本部会において御審議いただき、食品安全委員会での評価を得て、今年 1 月 18 日に承認になりました。本製剤の成分は、その D F 10 及び 50 と主剤である株を含め同じものとなります。

どこが異なるかと申しますと、申請書の 4 ページをお開きください。そちらの 7 番、用法及び用量欄をご覧ください。先ほどの D F 10、50 は、2 mL を筋肉内に注射するのに対し、本製剤は 0.2 mL を豚の頸部又は臀部の皮内に無針注射器で接種する。こちらは現在医

療機器として同インターベット社から申請されており、電動の空気圧により皮内に接種する機械になります。この皮内接種器で接種するものになります。溶解用液に 10 倍濃い状態で主剤を溶解するために、1 頭当たりに接種されるウイルス量には変わりはありません。皮内接種するオーエスキー病のワクチンは初めてですので、新投与経路動物用医薬品として御審議をお願いいたします。

それでは、詳細について概要により説明させていただきます。「概要書」というタグの概一 5 ページをお開きください。横表の表 3 に既承認製剤との対比表がございます。先ほども申し上げましたが、一番左が本申請製剤 I D A L ・ 10、50 で、その隣が承認となった D F ・ 10、50 でございます。

ワクチン株、成分・分量、溶解用液、効能・効果は同じであり、相違点は用法・用量が、D F が筋肉内 2 mL であるのに対し、本製剤は皮内 0.2mL であります。この本製剤の開発の意義としては、既に安全性、有効性が確認されている既承認株を用いて、より簡便かつ無針注射器であるために、直接注射針が豚の体内に入らないことから、微生物の伝播等を防ぐことが可能な接種方法である皮内接種の投与方法によるワクチンを開発したということでございます。

続きまして、物理・化学的試験に関する資料を御説明します。概一 30 ページをお開きください。既承認株と株は同じですので、この皮内接種に関する点について御説明させていただきます。

皮内接種した豚におけるワクチンウイルスの体内分布について示しております。30 ページの表 1 にあるように、ウイルスは注射後 120 時間後まで注射部位、リンパ節、肺、また 31 ページの表 1 にあるように、注射部位からは注射後 13 日目及びリンパ臓器では 7 日目まで検出されて、皮内接種した場合、ウイルスは体内では限局した伝播を示すものと考えられました。筋肉内接種と同様に、糞便への排泄は示されておりません。

次に 32 ページをお開きください。こちらは同居感染性について示したものです。同居感染等において抗体の陽転は認められませんでしたので、皮内接種しても、筋肉内接種と同様に同居感染は成立しないものと考えられました。

次に概一 65 ページをお開きください。こちらは安定性の試験でございます。試作した乾燥ワクチン 3 ロットについて表 1-1、2-1、3-1 に、溶解用液について表 1-2、2-2、3-2 に示すように、いずれのロットにおいても 36 カ月の安定性試験が実施され、すべて規格及び検査方法の試験項目に適合しており、製造後 36 カ月は安定であることが確認されてお

ります。したがって、申請書の有効期間は製造後3年間となっております。

次に概-68 ページですが、こちらは溶解後の安定性を調べております。ワクチンを溶解後1時間、2時間、3時間でそれぞれウイルス含有量を測定したところ、表1に示すように、ウイルス価の低下は認められず、溶解しても3時間は安定であることが確認されております。

続きまして 69 ページですが、安全性試験について御説明させていただきます。3週齢の子豚 15 頭を 10 頭と 5 頭に分けて、10 頭の子豚にワクチンの高用量を右頸部皮内に注射して、その3週間後に常用量を左頸部皮内に注射しました。そして接種後7日まで臨床観察を行い、その注射部位を触診しました。

その結果について、表1に注射後の臨床観察の結果を示していますが、下痢が両群には認められていますが、それ以外の異常は認められませんでした。また、こちらの表には示しておりませんが、体温の上昇及び体重の推移において試験群と対照群に有意な差は認められませんでした。

また、注射局所の反応は、高用量の注射後4日目から10頭中3頭に認められ、注射後21日目においても1頭に認められましたが、2回目接種の6週齢豚に常用量を接種したものは局所反応は認められておりません。

以上のことから、3週齢豚における高用量及び常用量の繰り返し注射は安全であると考えられました。

続きまして、有効性です。概-74 ページをご覧ください。本剤と既承認製剤の有効性を比較しております。本剤を皮内接種とアジュバントを含まない既承認製剤を豚に筋肉内接種して、注射後2週目、4週目に採血した血清で中和抗体価を測定しました。表1に示したように、本剤は既承認製剤と同等の抗体価を産生させるものと考えられました。

75 ページを御参照ください。今度は免疫持続について、本剤と既承認製剤であるスパキシン オーエスキー、ポーシリス Begonia を接種した豚の血清について中和抗体価の推移を調べております。その結果が表1になりますが、本剤 I D A L を皮内接種した後の中和抗体価の推移は、Begonia と同等の値で推移しております。このことから Begonia の免疫持続期間が3カ月ですが、本剤 I D A L も3カ月以上は持続すると考えられます。

最後に、臨床試験になります。77 から 90 ページにかけて臨床試験の成績がございます。〇〇県の2養豚場で飼育されている繁殖豚、8~10週齢の肥育豚及び3~5日齢の肥育豚、それぞれ120頭を試験に用いました。

申請当初は、用法にこの繁殖豚、妊娠豚及び3～5日齢の肥育豚も入っていたことから臨床試験は実施されていますが、妊娠豚は安全性試験のガイドラインに沿って実施されていないこと、また3～5日齢についても安全性試験を実施していないことから、用法から削除されております。そのため、最終的に本製剤の用法とされた8～10週齢の肥育豚の試験について御説明させていただきます。

まず有効性について、これらの農場ではオーエスキーの流行がなかったことから、その場合の評価方法に従って抗体応答のみで評価しております。本剤の注射後、中和抗体価が注射時に抗体を有していない場合は2倍以上、有している場合はそれ以上示して、試験群の抗体応答陽性率が陽性対照と比較して同等、又は有意に高い場合を有効としております。

概-83 ページの表 10 をご覧ください。表 10 に示すように、いずれの農場でも試験群の豚は、ワクチン注射後2倍以上、又は注射時以上の抗体価を示しております。表 11 には抗体応答の陽性率を示していますが、この〇〇及び〇〇両農場で、1回目の注射後、試験群が陽性対照群よりも有意に高い値を示しております。

以上のことから、それぞれ有効と判定されております。

また、安全性の評価ですが、81 ページをお開きください。表 7 を見ていただきますと、臨床的な異常はいずれの豚からも認められませんでした。

また、次のページの表 8 に示すように、局所反応は注射した当日に全頭に丘疹が認められましたが、81 ページの一番下、イの注射局所の記載にあるように、その反応は注射後2日には消失し、その後、注射局所の反応は観察期間中認められませんでした。また、表 9 に示すように、増体重においても試験群と陽性対照群に有意な差は認められませんでした。

以上のことから、本剤の野外における有効性及び安全性が確認されております。

一番最初に戻っていただきまして、表紙をめくりますと審議経過票がございます。審議経過票の7番の欄にあるように、本申請については、平成 20 年2月6日の動物用生物学的製剤調査会で御審議いただきまして事前の調査審議を終了し、本部会に上程して差し支えない。なお、再審査期間は、新投与経路動物用医薬品ということで6年とされております。

以上でございます。御審議のほどよろしく願いいたします。

【赤堀部会長】 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方からの御質問、御意見等はございますでしょうか。

お願いします。

【中川委員】使用上の注意のところなのですが、表紙から2枚目の別紙、ここで、「本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。」というふうにかかれておりますが、僕は前にもお尋ねしたことがあるような気がするんですが、この「獣医師等」の「等」というのは何を指すんですか。

【事務局】これは医師とか歯科医師を指します。あり得ないですけども、獣医師だけではなくて、医師や歯科医師も指示書を切って、もしその医師がこの動物用医薬品を患者に使いたいという場合は、できるということなんです。法律上そこは医師、歯科医師には制限ができないということで、たしか法律の中にも「等」と書いてありますので、この「等」は医師や歯科医師を指します。

【赤堀部会長】私たちが人体用の医薬品を使えるように、その逆もまたあり得るといふことだと思います。

そのほかいかがでしょうか。

それでは、特にないようですので、事務局案を了承したこととさせていただきます。

【事務局】ありがとうございました。

それでは、本剤の承認を可とし、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、新投与経路動物用医薬品ということで6年間とさせていただきます。

③サーコバック（メリアル・ジャパン株式会社）

【赤堀部会長】続きまして、③のサーコバックの製造販売承認等の可否及び再審査期間についてです。これも、調査会座長の明石先生からお願いします。

【明石委員】御説明いたします。

サーコバックは、メリアル・ジャパン株式会社から製造販売承認申請された、PK15細胞培養豚サーコウイルス2型 1010-25株を有効成分とする豚用の不活化ワクチンであります。本製剤は、平成20年2月6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て、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。

詳細については、事務局から説明があります。

【赤堀部会長】お願いいたします。

【事務局】それでは、事前に配付しました資料番号赤の3番と、当日配付資料のNo.21を御

用意ください。このNo.21は、No.3についている審議経過票の差し換えになっているので、御了承願いたいと思います。

それでは、No.3の「申請書」という灰色のタックがありますので、そちらをお開きください。本剤は、メリアル・ジャパン株式会社から製造販売承認申請されたサーコバックでございます。本剤は、申請書の3ページに示すように不活化の豚サーコウイルス2型1010-25株を主剤として、アジュバントとして軽質流動パラフィン、ポリソルベート80、85、それからモノオレイン酸ソルビタンを含むワクチンでございます。効能・効果は6ページの8の項に示すように、母豚への投与後、子豚における受動免疫による豚サーコウイルス2型感染症に伴うリンパ組織における病変の軽減並びに豚サーコウイルス2型に起因する斃死率及び臨床徴候の軽減ということでございます。

前回の本部会で御審議いただきましたサーコに対するワクチンで、組換えバキュロウイルスを主剤とするものがあつたんですが、このサーコバックはいわゆるホールのウイルスを主剤とするものでございます。そうしたホールのウイルスを主剤とするサーコのワクチンは初めてでございますので、新有効成分含有動物用医薬品ということで御審議をお願いいたします。

また、このサーコウイルスについては、前回もお話しさせていただいたんですが、昨今、野外の農場で大きな問題になっている。そういった背景にかんがみまして、このものについては9月28日に申請があつたんですが、急ぎ事務局の方で審査して、本日上程させていただくものでございます。その辺の背景、事情について本省の担当班長から御説明させていただきたいと思います。

【事務局】 畜水産安全管理課でございます。委員の先生方におかれましては御多忙の中、本日、本部会に御出席いただきましたことに心より感謝申し上げます。

今、事務局から説明がございましたが、前回11月28日に開催された本部会において御審議いただいた、豚サーコウイルス2型感染症不活化ワクチン、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン社の申請品、インゲルバックサーコフレックスでございますけれども、去る1月18日に承認されたところでございます。先生方におかれましては、早期の承認審査に御理解、御協力いただきましたことをこの場をお借りしまして心より御礼申し上げます。

サーコウイルスの野外の状況等については、前回の本部会で簡単に御説明させていただきましたが、豚のサーコウイルス関連疾病については、現在世界的に発生が続いている状

況でございます。そのため、ワクチンについても各国で承認、あるいは試験的な承認による使用がされている状況でございます。何社か製造メーカーがありますが、各メーカーの製造ラインもかなりいっぱいな状況で製造しているという話を聞いております。そのため世界でかなり品薄な状況が続いているとのことでございます。

そういう状況の中で、今回承認されたワクチンについても、その配分、販売について生産団体とワクチンメーカーが協議を行い、サーコウイルス関連疾病の被害の大きな生産者に対して、優先的に供給するという販売の形態をとることを予定しているという話を聞いております。

このような状況の中で、1社のみ承認であるという現状では、今後のワクチンの安定的な供給が困難になる可能性もあることが懸念されておまして、そのワクチンの供給、あるいはこのような新しいワクチンの承認について生産者団体等から引き続き要望されているところでございます。そのため、本日御審議いただきますメリアル・ジャパン株式会社のサーコバックについても、できる限り早期に承認したいということで、動物医薬品検査所にも御努力いただきまして、2月6日の生物学的製剤調査会の審議を経まして、本日当部会に上程させて御審議いただくことになったところでございます。

また、今月29日の食品安全委員会の動物用医薬品専門調査会におきましても、当ワクチンの食品健康影響評価について審議されることになっております。そのような事情で十分に申請書の整備もなされていない箇所もあるかと存じますが、大変恐縮でございますがこのような状況であることも御理解いただきまして、御審議いただけますようよろしくお願いたします。

以上でございます。

【赤堀部会長】ありがとうございます。

続いてお願いします。

【事務局】それでは、概要について御説明させていただきます。添付資料はオレンジの「添付資料の概要」というタグをお開きください。

この豚サーコウイルス2型は、1991年にカナダで確認されて、離乳後多臓器性発育不良症候群、PMWSと密接な関係にあることが確認されたものでございます。ウイルスの分類学上、サーコウイルス科に属する1本鎖のDNAウイルスとなっておりますが、遺伝子学的にはアメリカ型とヨーロッパ型の2系統あると報告されていますが、いずれも株によって大きな違いがあるわけではなくて、非常に近縁性が高く、抗体反応性が異なる血清型も

次に 9.2 の分娩前投与の安全性試験ですが、136 ページの図 1-2 に示すようなプログラムで各群 12 頭ずつ用いて試験を実施しました。その結果、2 用量反復投与群で一過性の発熱、元気消失、食欲不振など、それから投与局所の腫脹、浮腫等が認められましたが、いずれも重篤なものではありませんでした。また、分娩状態の観察では、流産は認められず、子豚も正常に発育したということでございます。これらのことから、本ワクチンの対象動物に対する安全性は、実験室内試験のレベルにおいて問題ないと考察されております。

次に 9.3 の投与局所の安全性でございます。137 ページの表 9.3.1 に示すように、このワクチンを投与した後に剖検して、投与局所を観察したものでございます。そうしたところ 141 ページの表を見ていただきますと、これはワクチン投与後 24 週目と 27 週目の剖検所見ですが、左側の 24 週の方では、動物番号で No.49 と 58 に筋間白色結節というものが認められています。また、右側の 27 週の方でも No.49 の豚に筋間白色結節というものが認められています。

149 ページにその写真が載っていますが、こういった形で筋間白色結節が認められます。

150 ページが、27 週目の写真になります。

したがって、アジュバントの残留が消失するエンドポイントが今回確認されていないので、出荷制限期間が具体的に設定できない状況になっています。従来ならばエンドポイントまでのアジュバントの消長試験をきちんと実施してくるよということになるんですが、冒頭、本省の担当班長からも説明がありましたように、養豚業界からたつての御要望があるということで、ヒアリングの指摘事項の中で、どうすれば食の安全・安心が担保できるのか。このワクチンを接種した母豚をどうすれば出荷できるのかということで、24 週とか 27 週ぐらいでこれぐらいの残留物があるということから、その倍、つまり 50 週ぐらい空ければ恐らくなくなっているのではないだろうか。これは母豚に使うワクチンですから、豚の妊娠期間を考えて 2 回の繁殖サイクル、およそ 1 年になりますが、それぐらい空ければこのアジュバントの残留物も消失しているだろうということで、用法・用量の中で、これは申請書の 6 ページになりますが、その中で産歴のある妊娠豚、これは未経産の豚にはデータがないので使えないので、産歴のある豚で、淘汰が予定されている最終分娩時及びその前の分娩時の妊娠豚を除くと制限させていただいて、事実上、1 年間の出荷制限期間がついたという形になっております。

具体的に申しますと、通常は大体 4 産ぐらいするんですが、4 産ですと 4 産目と 3 産目は使えない。要するに 2 産目しか使えないという用法・用量になっています。これについて

では、実際に農場での使い勝手が非常に悪いワクチンですねということで、生物学的製剤調査会の御審議の中でもそこが問題になりまして、附帯事項という形で、なるべく早急に注射局所の反応の消長について新たな試験を実施して、その消長期間を求めて、明確な出荷制限期間を設定するという附帯事項がついてございます。それに対して申請者は、そのように早急に対応したいと申ししているところでございます。

戻りまして、今度は 155 ページをお開きください。薬理作用に関する試験になります。試験を幾つかやっているんですが、184 ページをご覧くださいなんですが、これは S P F 豚を用いた攻撃試験でございます。本ワクチンを母豚に投与して、移行抗体が付与できるかどうかを見たのが 185 ページの表 10.3.2 になります。上段のワクチン、非投与群では子豚に抗体価は認められていませんが、逆にワクチン投与群では母豚は 4.00 もあり、子豚も 4 日齢で 4.13、攻撃時で 3.48 ということで、ワクチン非投与群に対して有意に高い結果でございました。そして、攻撃後 29～30 日目で剖検して、その臓器の病変スコアを記録しましたが、186 ページの図 10.3.3 に示すように、ワクチン接種群の方が低いスコアでありました。

次のページの表 10.3.3 になりますが、腸間膜リンパ節における I H C スコアをマイナス 1 からプラス 3 まで 4 段階として、それぞれの子豚の数を示していますが、ワクチン投与群の方が I H C スコアが低い。つまりリンパ節における病変が軽減していることがわかります。

最後に、211 ページは臨床試験でございます。実際には次の 212 ページの横長の表に示すように、3 県 5 施設で臨床試験を実施しております。試験内容を表 14.3 に示していますが、母豚にワクチンを 3 週間隔で 2 回接種して、母豚と子豚について決められた項目を観察したということでございます。

これら 5 施設の結果をまとめたものが、232 ページからになります。238 ページに表 14.10 がありますが、ここに子豚の斃死数とそれに対する P M W S 症例の占める割合が示されております。表の一番下の段の右端を見ていただくとわかりますように、総合成績で投与群と対照群に有意差が認められまして、本ワクチンによる斃死率の軽減が認められております。

次の 240 ページにおいては平均日増体重をまとめられております。これも右の方を見ていただきますと、離乳時から移動時、移動時から 20 週齢時で投与群と対照群で有意差がありまして、これをもってして臨床徴候のうちの発育不良の軽減が認められたと理解でき

となっております。

一方、安全性については、243 ページにまとめられております。臨床試験 2 の中で 1 頭が斃死していますが、担当獣医師は、被験薬との因果関係はないと判断されています。それから、臨床試験 3 の施設 C においては、ワクチン投与後 15 日目に 1 頭が流産していますが、この当該施設には PRRS があったということで、当該担当獣医師も、因果関係なしと判断しているところでございます。以上のことから、本ワクチンは安全であるとされているところでございます。

それでは、当日配付資料の No.21 をご覧ください。審議経過票の 7 の欄に示すように、本申請については平成 20 年 2 月 6 日に開催された生物の調査会で御審議いただきまして、概要書の内容を整備することを条件として承認を可とし、本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で 6 年間とされたものでございます。

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。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、ただいま御説明いただきましたけれども、委員の先生方からの御質問、御意見等はございますでしょうか。お願いします。

【熊谷委員】この資料の 4 ページ目ですが、使用上の注意事項の一般的注意、この (4) の表現がちょっと私にはわかりにくいと思ったわけですが、「と畜場出荷前」という言葉がどこにかかるかよくわからないということで。これは何かもう少し良い表現があったらと考えます。要するに屠畜場で屠殺される前という意味なんだと思うんです。

【事務局】これは先ほど説明しましたように、このアジュバントの消長試験資料がないということで、用法・用量に制限がついていることについて注意喚起をということで、この製品特有の使用上の注意になっております。実際中身としては、屠畜場に出荷して、そこで当然淘汰というか処分されるわけですが、その前の最終分娩とその前の分娩のときには使用しないようにという内容ですので、少しわかりづらいので、これはもう少しわかる内容に改めたいと思います。

【赤堀部会長】御指摘ありがとうございました。事務局で対応するというところでございます。

そのほかいかがでしょうか。

今のアジュバントに関連して、調査会で御指摘があったことは極めて妥当な適切な指摘と思うんですが、それに対して製造販売業者側は、それに対応したいということなんで

すが、具体的にはどう対応していくとおっしゃっておられるのでしょうか。

【事務局】このワクチンは経産豚にしか使えない形になっていますが、未経産豚にも使えるデータ収集を今やっています。それが集まってそれが承認されますと、今2産目しか使えないんですが、1産目と2産目が使えるというふうになります。それとはまた別にこのアジュバントの消長試験を別途計画して、例えば30週とか40週というエンドポイントがもし出たとすれば、実際に出荷制限期間を30週、40週とつけて、それを守ることでより3産目も4産目も使える、どれでも使えるという用法・用量の変更という形になります。

【赤堀部会長】そうすると判断できるデータを速やかに収集することで対応したいということですね。

【事務局】何か試験をやるという形になります。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。お願いします。

【谷口委員】こういう形でワクチンの開発を急ぐというのはそのとおりで、野外の方で待たれるものなんですが、使う方から見れば、かなり使い方を限定するとか考え方をしっかりしないと、誤った事故が起こる可能性もあるので、その辺は十分、今の中でできる範囲内のことでやったり、あるいはワクチンをしている母豚については管理をしっかりやって、知らない間に屠場に運ばれていることがないようにしていくことが重要なと思うんですが、そのあたりはいかがですか。

【事務局】このものではないんですが、前回御審議していただいたサーコフレックスについては、あれは出荷制限はなくて特にそういう問題はないんですけれども、一応製造販売業者が農家とか獣医師に対して、こういうワクチンですよという説明会を行って、ちゃんと正しく使ってくださいよという啓蒙活動をしているようでございます。メリアル・ジャパン株式会社も同じようにやるかどうかわかりませんが、これは使い方をもっと気をつけなければならないものになりますし、用法・用量に書いてあるからといって、じゃあどうすればいいのという話があるかと思しますので、恐らくそこはパンフレット、リーフレットをつくるなり、あと説明会を開くなりして、正しく使ってもらおうよということとしてはなければならないのかなと、恐らくするのかなと思います。

【赤堀部会長】今の御指摘は非常に重要なことで、使用上の注意に書いてあるからそれでいいよというものではなくて、例えば出荷しないつもりであったんだけど、ワクチン接種した後、急に何か事故があったりして出荷してしまった。それはだめですよというこ

とになりますから、使用上の注意というか、パンフレットで何か目立つような対応をするとか、そういう普通の使用上の記載に書いてあることだけではなくて、特別にこういう対応をしておりますよというものが必要ではないかという先生の御指摘ではないかと思えます。それに対しては何か御指導するようなところはありますか。

【事務局】 もちろん、本部会でそういう御指摘があったということを申請者の方に伝えさせていただきます。

【赤堀部会長】 ありがとうございます。

谷口先生、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。

そのほか特にないようですので、委員の先生方から御指摘いただきました点について、事務局で指導しながら対応する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。

それでは、本剤については承認を可とし、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年間とさせていただきます。

<動物用一般医薬品調査会関係>

④牛用バイコックス／豚用バイコックス（バイエルメディカル株式会社）

【赤堀部会長】 次に、動物用一般医薬品調査会関係になりますけれども、④の牛用バイコックス／豚用バイコックスです。これについては、もう三度目のこの部会での審議事項となりますが、事務局から御説明をお願いします。

失礼しました。これは座長からですか。

【事務局】 継続なので、私から御説明させていただきます。

事前に配付しました資料番号赤のNo.4を御用意ください。もう三度目なのですが、一番下から2つ目のタグに水色の「申請書(写)」がございますので、そちらをお開きください。

本剤は、バイエルメディカル株式会社から製造販売承認申請された牛用バイコックス、それから、灰色のタックの下には豚用バイコックスの申請書がございます。本剤は、トルトラズリルを主剤とするコクシジウム病の発症防止を効能・効果とする経口投与剤でござ

いまして、前回と前々回これまで2回本部会で御審議いただいて、前回、3点の御指摘をもって継続審議となっているものでございます。今般、申請者より指摘事項に対する回答が提出されましたので、再度御審議をお願いいたします。

それでは回答について説明させていただきます。1ページ目をお開きください。まず指摘事項の①ですが、この中身は、カナダ保健省は、トルトラズリルスルホンという代謝物ですが、これのがん原性試験データを要求した。ところがカナダバイエル社は、当該データを「科学的に必要とは考えられない。」として当該試験を実施しなかったわけですが、その理由を科学的に妥当であると客観的に評価できるものがあれば提出することという内容の御指摘でございます。

このデータの要否については、カナダ保健省の方から、2005年8月9日に書簡が来ておりまして、それが10番のタグに書簡の和訳、その後ろには英文の本物がございます。この中で、カナダの保健省は本剤が食品医薬品規則という、これはカナダの規則のようですが、この食品医薬品規則の安全性要件を満たしていない。要するに代謝物の人に対する発がん性が否定できないという理由のようでございます。

食品医薬品規則というものはどういうものかということ、11のタグにカナダ保健省のホームページから引っ張ってきたものがございます。この中のセクションCの08.002が根拠になっているんですが、それを3、4枚めくりますと中略のページがあつて、その次にCの08.002が出てきます。ここには、新しい医薬品を販売する際には、大臣に申請書と添付資料を提出しなければならないということが記載されています。我が国で言うと薬事法に基づく動物用医薬品等取締規則のようなものでございます。この中で(2)では資料の要求が記載されており、(a)から具体的な資料内容が記載されているということでございます。

また、次のページの(3)では、大臣は追加の資料が要求できるという内容が記載されておりまして、恐らくこれを根拠に、トルトラズリルスルホンのがん原性データの要求がされているようでございます。

それが本当に科学的にどうなのかということになりますが、つまりカナダ保健省の判断が正しいのか、それとも過剰な要求なのかということになるわけですが、それについて申請者は、この回答の1ページの後段から回答しております。まず日本薬学会のレギュラトリーサイエンス部会に設けられる産、官、学が集う「医薬品評価フォーラム」の中で、代謝物の毒性試験は不要と述べられているということでございます。

また、食品安全委員会の動物用医薬品専門調査会におけるトルトラズリルの食品健康影響評価においても、代謝物の毒性は原体の毒性試験で担保されているとの発言があったということです。これは一委員のコメントですので、その限りだと思います。

それから、本部会の傘下にあります動物用一般医薬品調査会においても本件が議論されて、この申請者の回答をもって了承とされているところでございます。

こうしたことからこの申請者は、当該データは科学的に不要と判断しているというところでございます。

続きまして、次の指摘事項で、3ページになります。前回の指摘事項①に、この指摘事項に対する回答の別紙1の電子メールに添付されていた文書を提示し、カナダ保健省が当該データを要求している理由を明確にすることというところでございます。

この電子メールに添付されていた文書は、先ほどの10番のタグのものでございます。カナダ保健省が当該データを要求した理由についても、今御説明したとおりでございます。申請者は、本件のいきさつ、カナダ保健省とカナダ・バイエル社とのやりとりについて、できる限り情報収集に努めたようですが、何しろ数年前の話で担当者も替わっており、これ以上の情報は入手できなかったということでございます。

最後に、指摘事項の③、4ページになりますが、これはイギリスのDEFRAが出したレポートの中に、トルトラズリルの摂取量は成人及び幼児のADIの100%を超えているという指摘があり、これについてイギリス等でADIの見直しの動きがあるのか、これを調査することという御指摘でございます。バイエルのドイツ本社、イギリスのバイエル社に問い合わせた両者からの回答という形ですが、当局からトルトラズリルのADIを見直すというお話はないということでございます。

なお、このレポートの結論の中にも、何か対策が必要だということではないといった旨のコメントがあるということでございます。

以上でございます。御審議をよろしく願いたします。

【赤堀部会長】経過報告を御説明いただきましてよくわかったと思いますが、ここではがん原性試験データを求めなくていいのかどうかということが1つ。それから、データはないけれども、代謝物にがん原性があるかどうかの判断をどうするかということです。

この分野の専門家であります井上達先生、コメントをいただくと大変ありがたいのですが。

【井上委員】たまたま都合がつかなくて、その審議に参加できないで失礼いたしました。

話は事務局から伺いました。お配りしませんでしたけれども、概要の変異原性のところがあるんですが、概略の方です。概略ですのできょうはお持ちではないと思いますが。

【事務局】 済みません、きょうの資料には概要がついておりません。

【井上委員】 その概略の中に変異原性の試験が行われておりまして、御記憶かと思いますが、このものには細菌を使った試験、すなわち Ames 相当の試験も、サルモネラだったかと思いますが、それから細胞を使った試験についても、小核についても、完全にネガティブであるということが記載されております。

したがって、このものを長期の発がん性試験を行ってがん原性が疑われたとすると、それはエピジェネティックカルシノジェネシスというふうに表現しますが、毒性の領域では皆さんが、非遺伝子傷害性の発がんというふうに日本では表現している部類になる可能性があるということになります。

その長期試験が行われているわけなんですね。これも御審議いただいたと思うんですが、それがきょうお配りした 89 ページと 90 ページでございます。89 ページの上の段に、途中屠殺だと思うんですが、中間屠殺かな、中間時に途中で死んだものだけピックアップしてあるんですけれども、その一番下の欄を見ていただきますと、子宮内膜のところは腺癌というのがありまして、20ppm のところに1匹雌で腺癌が出ております。

次の 90 ページを見ていただきますと、真ん中よりもちょっと下のところ、生殖系の下の方に子宮内膜というのがあります。この子宮内膜は間質ポリープ、腺腫、間質肉腫、腺癌、未分化癌の順序で書いてあります。

まずこの表をそのまま素直に見ていただくわけですが、そうすると良性腫瘍は時間の関係で省略しますが、間質肉腫が0と書いてありませんが、空欄、それから1、1、空欄というふうになります。つまり対照群、20ppm、60ppm、180ppm の順で、空欄、1、1、空欄というわけでありまして。その次が腺癌で6、4、8、23というふうになります。未分化癌は空欄、空欄、1、4というわけでありまして。

これをそのまま毒性学的に見ると、間質肉腫は20ppmと60ppmで1匹ずつ出ていて対照群が空欄ですので、これは2つの考え方ができます。それは動物数を増やすと対照群にも出てくるかもしれないし、わからない。だけど最高用量のところでは空欄になっているので、間質肉腫は用量相関性もないし、省いてもいいのではないかという考え方が1つの考え方として成り立ちます。

その次は腺癌ですけれども、これについては対照群を除いて4、8、23になっているか

ら用量相関性があるわけです。しかしながら対照群が6ですので、この4については有意差はないだろうということなり、したがって60ppmがNOAELになるだろう。そして20ppm以下であれば、まあよからうという読み方もできるわけでありまして。それで対照群が6であるということは、そういう意味を持っております。

その次に未分化癌ですが、これについては対照群が0で、20ppmが0ですので、これについてはどんどん動物数を増やしていくと、もしかすると20ppmのみならず、コントロールにも出てくるであろうという解釈ができます。

それで、想像ですけれども、カナダが、さっきの手紙は何ていう表現でしたっけ。

【事務局】10のタックの下のパラグラフの、2行目になりますが、トルトラズリルが発がん性を有する可能性は明らかである。

【井上委員】ありがとうございます。

ということで、可能性は明らかである。可能性が明らかだということは、可能性があるということではありませんので、せいぜい可能性があるということですので、非常に微妙な表現になっています。

その理由は、未分化癌が対照群が0で、それから20ppmが0であることによって、可能性は否定できないと言っているわけです。それでもっと増やすと出てくるかもしれないわけだから、これは安心できないのではないかと。つまり20ppm以下であれば絶対に大丈夫だということは、この実験では担保されないということを言っているわけです。カナダが危惧したのはそういうことだと想像されます。

その次の問題は、食品安全委員会の動物用医薬品専門調査会が見解を出しております。これについてはどのような御審議がここで行われたか、僕さっき事務局に伺うのを忘れたんですが、これは資料の7番を見ていただきますと、1ページ目に、「トルトラズリルの1日摂取許容量を0.01mg/kg体重/日と設定する」と書かれています。

これの17ページを見ていただきますと、遺伝毒性/発がん性について書いてありまして、その遺伝毒性/発がん性のパラグラフのその次のパラグラフを見ていただきますと、毒性学的影響のエンドポイントについては、1行目を飛ばして、NOAELは1mg/kg体重/日であったとなっております。このデータは、先ほどの表を解釈して、分析してこの結果が出ているんですが、この1mg/kg体重/日、それからADIを求めて、次のページの0.01mg/kg体重/日となっているのは、先ほどのデータをどう読むとこういう結果が出るかと申しますと、このページにも書いてありますが、この悪性腫瘍を全部足すんです。間質

肉腫、腺癌、未分化癌、扁平上皮癌を全部足します。そうするとこれは対照群が6匹になります。その次が5匹になるわけです。その次が10匹になるわけです。その次が33匹になるわけです。

こういうふうになりますと、対照群が6匹で一番下の20ppmが5匹ですので、これを分割してあるから解釈がいろいろわかりにくいけれども、病理学的にこういうふうに悪性腫瘍を一括して判断してもよいと考えるという立場で、三森座長（食品安全委員会動物医薬品専門調査会）が会議を指揮しておられます。そういう考え方もあるわけであります。

一方で、間質肉腫とそれ以外の腺癌、未分化癌、つまり上皮系のがんとは本当に同じものかという疑問を出す人は出すだろうと思いますが、ただ、これはメゾエピテルなものですから、上皮性と間質が両方に分化する性質を持っていて、皮膚とはちょっと違います。したがって、これを一括する考え方も成り立つわけです。これを一括すると20ppmが最低用量になりますので、そうすると先ほどの計算ができるようになりまして、安全だということになるわけです。

私の方からその次に申し上げたいことは、したがって、食品安全委員会のような見解をとれば、完全に発がん性はあるけれども、エピジェネティックカルシノジェネシスはあるけれども、閾値が設定できる。そして、その閾値は20ppmであるということになります。したがって、発がん性の問題は、20ppm以下で使う限りにおいては全く問題ないという形になります。

それに対して個別に腫瘍を検討しますと、先ほど申しましたように未分化癌のところでもっと動物を増やしたらどうなるかという問題が出ます。しかしながら、動物試験はこの群については82匹、対照群が73匹を使っていますので、通常の医薬品で求めている50匹よりもさらに多くて、それでしかも出ていないということで、カナダが言っているとおおり、完全にクリアにならないけれども、限りなく20ppm以下のところに発がん性が乏しい。その発がん性は、しかもエピジェネティックカルシノジェネシスです。いわゆる遺伝子傷害性の発がんは全く考えられない。そしてエピジェネティックカルシノジェネシスも閾値が20ppm以下のところであれば、おおむね考えないでもよろしかろうということになります。その後者をとった場合には、カナダの持っている見解のとおり、限りなく安全であるということまでは達しないということになります。

それで4点目に私が申し上げたいのは、この薬の使われ方です。代謝が非常に早いです。それから、1回投与というふうに聞いています。つまりこの発がん性は、ラットを30カ

月投与したときに初めて検出されるものであって、途中屠殺のときには、先ほど見ていただきましたように12カ月の時点では用量相関のない20ppmで1匹であります。したがって、12カ月でさえもそういう状況であります。82分の1です。そういう状況ですので、現在指定されている投与の方法で用いる限りにおいては、発がん性はエピジェネティックカルシノジェネシスといえども、一応考えないでいいはずであるという論理になります。

その4点です。以上です。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それで1つお教えいただきたいんですが、これは実際に人の医薬品ではなくて、動物に投与して、その投与されたものは肉として人の口に入って行く可能性がある。ですから物の考え方としては、シビアな考え方をしなければいけないというのが1つあると思うんです。もう1つは、用量を増やしていくとやはり出る。閾値を求められるということになるわけですね。閾値を決めることができる。

【井上委員】否定できないということです。

【赤堀部会長】そうするとその場合の安全係数が100でいいかどうかということは、先生どう考えればよろしいでしょうか。

【井上委員】安全係数は、この発がんの評価そのものは10でいいんです。動物そのものですから。それが人に行ったときにもう一段階10かかってくるわけです。そのもう一段階は、人にこれだけこの物質を投与して発がんを見るということではなくて、この動物に残留するものがどれだけ行くかですから、話は100を掛けるのではなくて、人にどれだけ残留するかでもって計算し直さなければいけない。その残留は限りなく早いようですので、休薬期間を置いたときに、1000やそこらじゃないと思います。しかもgenotoxicではないですから。したがって、人に食肉の残留を通じて行ったとしても、問題ないという判断が成り立つはずだと思います。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

この点が1つ議論しなければいけないところだと思います。もう1つは代謝物についての議論があるかと思いますが、この点はいかがでしょうか。

【井上委員】代謝物の問題は、この医薬品機構のあれに書いてあるのも参考になると思いますし、代謝物がより発がん性が強いということが明らかなものは別なんですけれども、ここではそういう蓋然性は想定されていませんよね。したがって、それが必要かどうか

かはわからないんじゃないでしょうか。人の医薬品に関しても、そういう論理はないだろうと思います。

【赤堀部会長】 どうも貴重な御意見、ありがとうございました。

熊谷先生。

【熊谷委員】 少し疑問があつて、それを教えていただければ大変助かるんですけども、この食品安全委員会の評価結果なんですけど、これは最終的にはもとの化合物のADIというのを結論づけているわけですね。それに基づいて残留基準値なりが設定されるという理解なんですけれども、この文書の中に、そのメタボライトとしてのトルトラズリルスルホンですか、それについては一応毒性が弱いながらも、もとの化合物より弱いけれども、数十ミリグラムとか、NOAELが亜急性毒性試験で数十ミリグラムとか。

例えば7番目の資料の7ページに、Tスルホンが最も主要な残留物、豚における残留試験なんですけれども、豚における残留試験の1つ目のパラグラフの3行目にそういった記載があります。

休薬期間を決めるのに、もとの化合物で私どもは決めているんですけども、もし代謝物の毒性を考慮に入れるとすると、それも考慮に入れなくてはいけないのかどうか、そういうところがちょっとわからないんです。できれば食品安全委員会で、代謝物と言ってもいろいろな代謝物ができている。それ全部についてどういうふうにかはまたこれは大問題だと思いますが、主要な代謝物についてどういうふうにかはまたこれは結論的なことを食品安全委員会で出していただければ、休薬期間の設定がかなり楽になるんですけど。

【赤堀部会長】 それは今この場での議論になるとなかなか難しいことで、そういうデータがあるかないかということ事務局にお尋ねすることは可能で、なければという回答でしょうけれども、委員の今の要望は。

どうぞ、明石先生。

【明石委員】 今は委員ではないんですけども、以前委員をやっております、一応原体と主要な代謝産物について両方とも評価しています。それでこの件は僕は全然忘れていたんですけども、さっきのラットの件なんですけど、雌ラットのホルモン代謝にこの薬剤が非常に影響が強くて、その結果出ているんだらうということを知ったことがあります。詳細については僕も専門ではないので覚えてなくて、議事録を取り寄せて見ていただければと思いますが、一応そういうふうな審議結果を今思い出しました。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

どうぞ、山田先生。

【山田委員】私も中間代謝物のTスルホンについて、食品安全委員会や何かの資料7の14ページの遺伝毒性試験のところなんですが、ほかの例えば急性毒性、亜急性毒性は、原体の方とTスルホンと両方必ず試験されているんです。ところが遺伝子毒性のところになると、トルトラズリルについては例えば染色体異常試験はやられているんですが、Tスルホンの方は染色体異常試験を行っていない。それから、その次の *in vitro* の試験の小核試験とポストラベル試験の2つが行われているけれども、Tスルホンはポストラベル試験が行われていない。これで同等に、原体と代謝産物双方、遺伝毒性がないと判断してもよろしいのでしょうか。まずそこがよくわからないところで、お聞きしたいなと思ったんです。

【赤堀部会長】井上先生、恐縮ですが。

【井上委員】僕が変異原の方は専門というわけではないので、必ずしもどれだけの確にお答えできるかどうかわかりませんが、御質問はTスルホンの変異原性試験が十分かどうかということですね。

【山田委員】そうです。

【井上委員】そうすると Ames はここで行われていて、ネガティブですよ。そして一番下に小核もありますね。Ames があって小核があって前向き突然変異試験もあるから、基本的には染色体がないだけなんじゃないですか。染色体はここでは必ずしも要求されないんじゃないかな。これだけ小核の方で全く出ていませんから。と私は思います。もしこの会議で問題であれば、変異原の御専門の方のコメントを求められるといいかもしれませんけど、私は大丈夫だと思います。

それから、先ほどのお話は、これは広い意味でエンドクライン ディスrupterですよ。したがって発がんも、エンドクライン ディスrupterのホルモン影響からくるものが原体に関する限りは原因ですから、当然閾値があるし、ということになります。

【山田委員】素人ですつこいようなんですけれども、ポストラベル試験というのが、DNAアダクトとかいう試験になるんでしょうか。そうすると食品安全委員会の議論の中では、DNAアダクトがないからといって、これを非常に重要視しているような発言が見受けられて、DNAアダクトがないから遺伝的ながん原性がないと、エビジェネティックなんだという議論になっているのかなと思うんですけど、この試験がもし非常に重要だとしたら、Tスルホンでどうしてやらないのかなと。要するに全体を見て行って両方並べてやってい

るんですけれども、この2つの試験だけ、染色体異常試験とDNAアダクトの試験だけが代謝産物で行われていなくて、いつの間にか代謝産物は安全であるようになっている。そこをカナダが突っついたのではないかという憶測を素人なりにしてしまうんですが、そこら辺のところを教えていただけると。

【井上委員】わかりました。正確ないきさつは食品安全委員会の報告を読んでいないのでわかりませんが、ポストラベルそのものは大変手間と時間のかかるものです。それで必要があって行っているもので、例えば肝臓の代謝がかくかく動いているとか、したがってアダクトがある可能性があるとか、そういうことが基本になっておりますので。例えばアンスケジュールDNA合成がこれを見てありますが、Tスルホンは見てないようです。Tスルホンも見ていいのか。アンスケジュールDNA合成も見てあって、それでその原体ではそれが陰性だということですので、言ってみれば、ポストラベルでこのアダクト形成を見る理由は、この表を見る限り僕はわかりません。何か理由があって当然食品安全委員会はおやりになったんでしょから、それはそういう論理になるとは思いますけれども、これで行われていることの方がむしろ僕にとっては不思議です。

【赤堀部会長】そのほかいかがでしょうか。

熊谷先生、先ほど大変失礼な口のはさみ方をしたんですけど、何か先生の御発言に関連してもう少し、ここがわかれば理解しやすいんだということがございましたら、御発言いただけるとありがたいんですが。

【熊谷委員】実はこの薬剤に限った話ではないんですけれども、いろいろな薬剤で当然いろいろな代謝物が出てきます。それを我々は食べるわけですが、親化合物のADIをベースにした残留基準値を使って休薬期間を設定するわけですね。そうするとそこでその代謝物の量と毒性によっては、その親化合物についてはクリアしているけれども、代謝物については実は安全性がクリアされているのかどうかという判断が、いつも実はすごく悩ましい部分なんです。それを食品安全委員会で、ついでにと言っては何ですが、代謝物の分も含めてADIが幾つ幾つという答申に加えて、代謝物についてそれを無視してもいいのか、それともどういうふうにと考えたらいいのかという部分の回答をいただければというふうに、休薬期間を設定する立場から言うとそれが欲しいということです。

【赤堀部会長】すべての化学物質に対して共通的に判断する基準は多分ないと思いますが、一般的には先ほどありましたように、少なくとも代謝物に活性がある、親化合物にも活性がある場合、これは当然おっしゃるように対応しなければいけない。それから、代謝物が

非常に量が多くなってきている場合、これは無視できないということで報告がありました。ですから、そういう対応をせざるを得ないけれども、そういう対応でも判断しづらいということがあれば、それは特別にそのものについての検討が必要であるということになるかと思うんですが、その判断は多分ここで議論していかなければならない。ですから、そのデータを求めるということになるかと思えます。

私たちのこのメンバーでは判断できないとなると、今、井上先生がおっしゃっていただいたように、さらにスペシャリスト、専門家を呼んでいただいて意見を聞いていくということで、ここで対応していくことに、今の議論している内容についてはしなければならぬだろう。それとは別に事務的に食品安全委員会に求めるものは、こんなデータがあるといいんだけどということをお願いすることはいいと思いますが、私たちが判断しなければならぬ議論とはちょっと違うかなという気がしておりますけれども、いかがでしょうか。

【井上委員】これは運命試験は行われているんですか。農薬みたいな形の運命試験は行われているのかしら。

わかりませんか。それは調べていただくとして、基本的に代謝物の発がん性に危惧があるのだとするならば、ここでは原体が変異原性がないという前提で解釈していますから、先ほどのような閾値設定が可能かどうかという議論をしているわけですが、代謝物の変異原性が先ほど山田先生のあれでもって御指摘のあったとおり、アダクト形成の有無だけ見てないですけれども、それ以外ネガティブですから、ここで起こっている腫瘍発生は、代謝物が仮に関与しているとしても、それは遺伝毒性的に発生していると考える根拠は一応ないんですよね。ですから僕はここでは、この剤でここで起こっている現象に関する限り、一応代謝物も考慮された上で危惧はないという論理なんだろうと思います。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、これまでの御意見、御質問をいただいた先生方、いかがでしょうか。かなり明確になってきたと思うんですけども。

合田先生、何かコメントありますか。

【合田委員】井上先生の説明を受けて非常によくわかったんですが、書き方だけがちょっと気になって。代謝物の毒性について、これはレギュラトリーサンエンス部会が云々というところがありましたでしょう。それはこういう言い方をしてはいけないと僕は逆に思ったんです。都合のいいところだけ書いているので、それは何かこういうことを書いてもら

っては困るよなというのは逆に思いました。ただ、この部分については、井上先生が言われたことを考えると、僕はまあまあ大丈夫なのかなと個人的な感想として持っています。

【赤堀部会長】今、合田先生が言われた回答の書き方は、部分的な抜粋ではなく全部、わかるように書いてもらった方が私たちは判断としてしやすいかなという気がしますので、結果とは別に出していただければどうでしょうか。

結果については今御議論いただきましたけど、いかがいたしましょう。

【井上委員】あとはトルトラズリルの1日摂取許容量の0.01mg/kg 体重/日、その値に達するまでの休薬期間を計算して、それでこの肉に含まれる量になればいいということになると思います。

【赤堀部会長】それでは、事務局でもう一度休薬期間について、本当にこれでいいのかどうかというの確認をすることと、それから御議論いただいた中では、休薬期間を守ることについて、かなり普通の場合と違う守られ方、あるいは注意喚起の仕方を考慮していかなければならないだろうということがうかがえるかもしれませんので。

【事務局】休薬期間については、熊谷先生のところの残留問題調査会で御審議していただきまして、このものについては牛で59日、豚で57日という休薬期間の設定がされています。それは薬事法に基づく使用規制省令の中に盛り込まれて、必要に応じて要指示医薬品になりますので、獣医師がこの薬について指示書を書く際には、この59日、57日を守るようにという形で処方される。当然そこで担保されるという形になります。法的な規制はそこまでになります。

【赤堀部会長】熊谷先生、今、井上先生の御発言いただいたことで休薬期間については、事務局からありました59日間ということでもよろしいでしょうか。

【熊谷委員】一応この代謝物の資料が、これ用の資料でかなり判断せざるを得ませんでしたので、食品安全委員会で使った資料を全部使って本当は判断すべきなんでしょうけれども、その限りで判断した限りにおいては、この代謝物の作用機構などを考慮して、恐らくもとの化合物で設定したので十分であろうというふうにこちらの委員会では考えました。

【赤堀部会長】井上先生の御発言を受けても、その判断には大きな影響は出てこないと。山田先生どうぞ。

【山田委員】全然この場とは関係ないのかもしれませんが、この食品安全委員会の資料を見ると、引用しているデータが全部バイエルメディカル株式会社の社内資料なんですね。こういうものというのは薬の申請とかそういうところでは多分いいのかもしれませんが、

実際に食品の安全性を見るところがこういうものだけに依拠して、ほかの論文とかそういうのが出ているのかなと、こういうのはどうなのかという気もしたんですけど。余り関係のないことを申し上げました。

【赤堀部会長】その議論は大変難しくて、食品安全委員会の出している基準は信用できないということになれば、その議論は多分できると思いますが、そうすると、なぜ信用できないのかという議論に発展していきますけれども、食品安全委員会が何でこんな結論を出したんだということの議論はちょっとここではできないかなと思うんですが、いかがでしょう。

【井上委員】ちょっと補足しますと、今の委員の御指摘で1つだけ恐らく事務局がすぐ確かめられることは、原資料の方はGLP資料であるということが書いてあるはずだと思うんです。バイエルが出したものであっても。それだけ確認されていると、信用していいと言わざるを得ないんです。なぜかといいますと、それ以外にほかに担保する方法がないんです。それは国際間の取り決めになっていますので、しかも国と国の間でも定期的にGLP査察をやっています。したがって、GLPの規制の中で行われた試験であることを証言すれば、あとは（虚偽があれば）重罪になりますから。

【事務局】このものについては当然医薬品の申請書のデータになりますので、毒性に関するデータと、対象動物安全性に関するデータと、残留試験に関するデータはGLPでやられているもので、それは確認しております。

【赤堀部会長】山田先生、よろしいですね。

いかがでしょうか、そろそろ結論が出てもいいのかなと思いますけれども。

それでは、いろいろ議論させていただきましたが、調査会で出していただいた結論、事務局案を承認するというところでよろしいでしょうか。

【井上委員】さっき山田先生の御指摘になったポストラベルでしたっけ、それをなぜやったのかの方だけはちょっと僕わかりませんので。直接内容に差し支えないだろうと思いますけれども、一応それだけはわかりません。

【赤堀部会長】確かにすべてやるわけにもいきませんので、データは必要最小限ということ。危険性のある場合にはもちろんそれをしなければなりませんけれども、出てきているデータを見る限りは必要ないのかなという気も、私もトキシコロジストの一人としてそんな感じがしております。

よろしいでしょうか。

それでは、三度にわたって御審議いただきましたけれども、事務局案を了承したこととさせていただきます。

【事務局】ありがとうございました。

まとめる前に、これは3回議論させていただきまして、一番最初の9月10日のときに、一応このものは毒劇薬には指定しないということと、休薬期間は今言った牛で59日、豚で57日ということで説明させていただきまして、それについては特段の御議論がなかったと思いますので、それも含めて了承という形にさせていただきます。

【赤堀部会長】1つお願いは、休薬期間の日いち59日を例えばゴシックで書くとか、そういうことは不可能ですか。

【事務局】それは不可能ということはないかと思えます。

【赤堀部会長】特に休薬期間を守りなさいというのも変な話なので。休薬期間も全部守らな含めて注意事項はければいけないわけですから。ちょっと目につきやすいような形で、印刷の段階でゴシックにということです。

【事務局】何か目立つようにわかりやすい書き方ということですね。

【赤堀部会長】そうしましたら、ここまで3度にわたって議論してきたことが少し反映されるかなという気もいたします。

【事務局】わかりました。ありがとうございます。

それでは、本剤につきましては承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。なお、毒劇薬には指定しないということと、新有効成分含有動物用医薬品ということですので、再審査期間は6年間という形にさせていただきます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

約2時間経過しましたので、10分ほど休憩させていただきたいと思えます。

今、5分でしょうか。15分からということよろしいでしょうか。

[暫時休憩]

【赤堀部会長】それでは、時間になりましたので再開させていただきたいと思えます。

合田委員が次の厚生労働省の会議があるということで退席されましたが定員は定足数に達しておりますので、続けさせていただきたいと思えます。

(2) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

<動物用医薬品残留問題調査会関係>

【赤堀部会長】休憩の前に御審議いただければよかったですけれども、先ほど御承認いただきました牛用バイコックス／豚用バイコックスに関連しまして、動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正を御審議いただきたいと思います。

事務局の方、よろしくお願いいたします。

【事務局】当日配付資料のNo.14をご覧ください。

動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正でございます。今御審議していただきましたバイコックスの成分でございます、トルトラズリルを使用規制省令に加えるという改正でございます。

1枚めくっていただきまして、裏側に新旧対照表がございます。右が現行で左が改正案でございます。現行のトリブロムサランとナイカルバジンの間に、このトルトラズリルの項目を加えるという改正でございます。医薬品の項に、トルトラズリルを有効成分とする強制経口投与剤ということで、使用対象動物は、牛（生後3カ月を超えるものを除く。）、豚（生後7日を超えるものを除く。）ということで、幼若なものに使うというものでございます。用法及び用量は、牛の方が1日量として、体重1kg当たり15mg以下の量を強制的に経口投与すること。豚の方は、1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を強制的に経口投与すること、という用法・用量でございます。使用禁止期間は、牛の方が、食用に供するために屠殺する前59日間、豚の方が、食用に供するために屠殺前57日間というものでございます。

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。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、委員の先生方からの御質問、御意見等はございますでしょうか。

特にないようですので、事務局案を了承したことにさせていただきます。

【事務局】ありがとうございました。

本案につきましては、原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

(3) 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

＜動物用一般医薬品調査会関係＞

⑤ガストログード（メリアル・ジャパン株式会社）

【赤堀部会長】 それでは、審議事項（1）番の⑤に戻って審議させていただきたいと思えます。⑤ガストログードについてですが、これは一般医薬品ですので、和田先生ですか。

【事務局】 きょう和田先生はお休みですので、下田先生をお願いします。

【赤堀部会長】 よろしくをお願いします。

【下田委員】 それでは、始めさせていただきます。

ガストログードは、メリアル・ジャパン株式会社から製造販売承認申請されたオメプラゾールを有効成分とし、馬における胃潰瘍の治療、胃潰瘍再発率の低下及び胃潰瘍の悪化の軽減を効能とするものであります。本製剤は、平成 20 年 2 月 1 日に開催された動物用一般医薬品調査会、及び同年 2 月 5 日に開催された残留問題調査会において事前の調査審議を終了し、本部会に上程するものです。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。

【赤堀部会長】 ありがとうございます。

事務局の方お願いいたします。

【事務局】 それでは、事前に配付させていただきました資料番号赤の 5 番を御用意ください。「申請書」というちょっと大き目のタグがありますので、そちらちをお開きください。

本剤は、メリアル・ジャパン株式会社から製造販売承認申請されたガストログードでございます。2 ページに示すように、オメプラゾールを主剤とする馬用のペースト剤でございます。効能・効果は 3 ページの 8 の項に示すように、馬の胃潰瘍の治療、胃潰瘍の再発率の低下及び胃潰瘍の悪化の軽減でございます。このオメプラゾールを有効成分とする動物用医薬品は初めてでございますので、新有効成分含有動物用医薬品ということで御審議をお願いいたします。

それでは、詳細について概要により御説明させていただきます。「概要」とあります緑色のタックを開いていただきまして、最初に目次がありますので、それを何枚かめくっていただきますとページ 1 が出てきます。そちらをご覧ください。

このオメプラゾールは、スウェーデンのアストラゼネカ社が開発したプロトンポンプ阻

害薬でございまして、壁細胞のプロトンポンプの働きを阻害することにより胃酸分泌を抑制するというものでございます。馬での胃潰瘍は競走馬で非常に高い罹患率で報告されているにもかかわらず、それに対する動物薬が承認されていません。そこで、この申請者は、財団法人畜産生物科学安全研究所が運営する特用家畜等用医薬品承認推進事業という事業中の対象医薬品にこのものを当てまして、開発を始めたというものでございます。

馬の胃は特殊な内部構造をしており、2ページの図 1-2-1 に示すように無腺部と腺部に区分されておりまして、無腺部は胃酸に対する防御機構が弱いということで、胃潰瘍の好発部位になっています。この馬の潰瘍の原因としては、競走馬が多いんですが、トレーニング中に間欠的な濃厚飼料を給餌することにより、胃の中和機能が低下するとか、厳しいトレーニングによって胃粘膜への血流量が減少したり、あとは種々のストレスなどが挙げられています。

内視鏡検査の普及でこの胃潰瘍の診断技術が向上して、この罹患率が非常に高いということが明らかになったところでございます。特に競走直後のサラブレッドでは、罹患率が85.4%だったという報告があるようでございます。

5ページは、諸外国における本剤の開発状況でございますが、2005年11月現在で24カ国で承認されているものでございます。

15ページをお開きください。このオメプラゾールの物理化学的性状ですが、これについてはアストラゼネカ社が、厚生労働省にこのものの原薬登録をしたため、これに関する資料が申請者のメリアル・ジャパン株式会社は入手できないということで、添付されていないものでございます。

飛びまして、42ページをお開きください。安定性に関する試験資料ですが、5-2の中で、この製剤についてVICHのガイドラインに準拠した長期安定性試験、加速試験が実施されております。この長期安定性試験の結果を48ページと49ページの表で示させていただきますが、いずれの条件でも24カ月間の安定性が確認されております。したがって、本剤の有効期間は24カ月という形で申請されております。

続きまして、58ページをご覧ください。58ページは急性毒性に関する資料ですが、このオメプラゾールのLD50が一覧になっていますが、上のマウスの欄では、雌雄ともに経口投与で4000mg/kg以上、皮下投与、腹腔内投与では100mg/kg以上、静脈内投与で50mg/kg以上ということでした。それから、ラットでは、経口投与では雄で2210、雌では2638、皮下投与、腹腔内ではともに100mgで、静脈内でも50mg以上となってお

それから、296 ページからは胃潰瘍の再発悪化防止効果を評価したのですが、同じように真ん中あたりに有効性の段がありまして、国内試験では、投薬群の 60%が胃潰瘍を維持・改善したということです。また、海外の方では 62%から 90%の維持改善が認められた。個体別有効性も 60 から 90%だったということです。

また、安全性についても、いずれも投薬に起因する有害事象はなかったということで、安全性が確認されています。

最後に、今度は残留試験ですが、363 ページからがその概要をまとめたものです。本剤を 28 日間連続投与した後の組織中のオメプラゾールの残留性を検討しています。下から 3 段目に解析結果がありますが、国内 2 施設でやっていますが、両試験とも統計学的に休薬期間設定法に必要な 3 時点以上の検出結果が得られませんでしたので、いわゆる休薬期間の算出ができず、したがって残留に関する試験その 1、これは検出限界以下 2 時点をもって休薬期間とするという決まりですが、それをもって 5 日間というふうに設定したということでございます。

それから、本剤は新有効成分ですので毒劇薬の指定については、先ほど御説明させていただきましたように急性毒性試験の成績の中では、マウス、ラットでの LD₅₀ が、マウスでは経口で 4000mg、皮下、腹腔では 100mg、ラットでも経口投与で雄で 2210mg/kg、雌で 2638mg/kg と、いずれにしても毒劇薬の指定の基準値を大きく上回っています。

また、安全性試験の中でも、反復投与安全性試験でも 5 倍量を 3 カ月間経口投与しても有害事象がなかったとか、子馬に 5 倍量を 3 カ月間連続投与しても有害事象はなかった。また、10 倍量を 21 日間投与しても有害事象は認められなかったということで、安全性が確認されております。

したがって、これらのことから本剤については毒劇薬に指定しないということを御提案させていただきます。

それでは、最初に戻っていただきまして審議経過票をご覧ください。1 枚めくっていただきますと裏側に 7 の項目欄がありまして、本剤については、平成 19 年 10 月 24 日、20 年 2 月 1 日の一般薬調査会、それから 19 年 10 月 6 日、20 年 2 月 5 日の残留問題調査会でそれぞれ御審議していただきました。用法・用量及び使用上の注意の整備を条件に承認を可として、本部会に上程して差し支えないとされたものでございます。

なお、毒劇薬には指定しないということ、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 年間とされたものでございます。また、休薬期間については 5 日間というこ

とでございます。

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。

【赤堀部会長】 ありがとうございます。

それでは、委員の先生方からの御質問、御意見等はございますでしょうか。

先ほど途中で退席されました合田先生から、事務局が伺っていただければよかったんですが、私に少しコメントを残されて帰られました。審議経過票の6ページになります。回答③がありまして、最後の考察のところ、ものが違うのに「日局の〇〇〇〇と同等の品質を有すると考えられる。」、この記述は不適切ではないだろうかという御指摘をいただいて帰られたんですが、事務局、これはいかがでしょうか。

ヨーロッパの局方であるということではわかるけれども、日本薬局方のものとは別ものではないかという御指摘なんです。

【事務局】 正式にというか、正確には当然これは外国製品なものですから、日局のものではない〇〇〇〇を使っているということだと思いますが、実際の中身として同等と。何か大きな違いがあるものではないという意味での多分これはコメントではないかと受けております。

【赤堀部会長】 それにしても、ちょっと表現が不適切だなということをおっしゃっていただきましたので。済みません、御本人がいないのであれですけども、きょう御欠席の前田先生も含めて、この辺の表現の仕方が適切であるかどうかということ事務局レベルで御検討いただけますでしょうか。

【事務局】 わかりました。合田先生、前田先生にちょっとコメントというかお考えいただきまして、それで整備させていただきたいと思えます。

【赤堀部会長】 資料を整備し直すなら直す、直さないなら直さない、これは事務局レベルで判断するというところでよろしいでしょうか。

ということで、お願いいたします。

【事務局】 わかりました。

【赤堀部会長】 結果に対しては、特に異存がないということでございました。

いかがでしょうか。

特に御発言ないようですので、提出された資料について少し委員の先生方と相談しながら、整理するときはする、しなくてもよければそのままということで事務局に対応をお任せするというので、事務局案を承認したこととさせていただきたいと思えます。

【事務局】ありがとうございました。

本剤につきましては、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、このものは毒劇薬に指定しないということで、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年間とさせていただきます。

(4) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について

<動物用医薬品残留問題調査会関係>

【赤堀部会長】 それでは、今のガストロガードが承認されましたので、これに関連しまして議題の(3)番になりますが、動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正について御審議をいただきたいと思います。

事務局からお願いいたします。

【事務局】 それでは、当日配付資料の14番をご覧ください。1枚めくっていただきまして2枚目ですが、本剤の成分であるオメプラゾールの使用規制省令の一部改正ということでございます。また、裏側に新旧対照表がありますのでそちらを見ていただきますと、オフロキサシンとオルビフロキサシンの間にこのオメプラゾールを入れるというものでございます。医薬品の項目に、オメプラゾールを有効成分とする強制経口投与剤ということで、使用対象動物は馬でございます。用法及び用量は、1日量として体重1kg当たり4mg以下の量を強制的に経口投与することということで、使用禁止期間は、食用に供するために屠殺する前5日間ということでございます。

以上でございます。御審議をよろしくお願いいたします。

【赤堀部会長】 ありがとうございました。

いかがでしょうか。

特に御発言ないようですので、事務局案を了承したとさせていただきます。

【事務局】 ありがとうございました。

本案につきましては、原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

(5) 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

<動物用一般医薬品調査会関係>

⑥メタカム 0.05% 経口懸濁液猫

(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)

【赤堀部会長】続きまして、動物用一般医薬品調査関係で、⑥のメタカム 0.05% 経口懸濁液猫、これも下田先生から御説明いただけますでしょうか。

【下田委員】メタカム 0.05% 経口懸濁液猫は、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製造販売承認申請された、メロキシカムを有効成分とし、猫の運動器疾患に伴う急性の炎症及び疼痛の緩和を効能とするものであります。

本製剤は、平成 20 年 2 月 1 日に開催された動物用一般医薬品調査会において事前の調査審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで 2 年となります。詳細については事務局から説明があります。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、事務局お願いいたします。

【事務局】事前に配付しました資料番号赤の 6 番を御用意ください。オレンジ色の「申請書」というタグがありますので、そちらをお開きください。

本剤は、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製造販売承認申請された、メタカム 0.05% 経口懸濁液猫でございます。本剤はメロキシカムを主剤とする経口投与剤で、猫の運動器疾患に伴う急性の炎症及び疼痛の緩和を効能・効果とするものです。

「概要」のタックを何枚かめくっていただきますと折り込みがありまして、折り込みの 2 つ目、ページでは 4 ページになりますが、そちらをご覧くださいと表になっています。同種同効薬との比較ということで、この表の真ん中に、メタカム 0.05% 経口懸濁液というのがあります。これは犬用の製剤として既に承認されているものです。今般の猫の方は、これとは全く同じものなんですが、猫に用いるものとして申請しているもので、用法・用量の用量が犬用の半分になっているというものでございます。したがって、このメロキシカムについては既に承認されている成分ですが、猫の運動器疾患云々ということでは、そういう効能はありませんので、新効能動物用医薬品ということで御審議をお願いいたします。

それでは、詳細について概要により説明させていただきます。概要の 1 ページをご覧ください。このメロキシカムは非ステロイド系抗炎症剤でございます。その主たる作用機序はプロスタグランジンの生合成抑制作用でございます。COX 活性を抑制することに

基づいております。申請者はこのメロキシカムを主剤とする動物用医薬品について既に幾つか承認を取得して販売しておりますが、猫での適応症の承認は取得しておりません。現在、猫の運動器疾患に承認されているNSAIDsはケトフェン錠というものだけでして、そういった意味でも本剤は有用であると考えて、開発を進めたということでございます。

5ページをお開きください。成分は既承認のもので、成分に関するデータは今回は添付されていません。5ページは安全性に関する試験ですが、まず14日間の経口投与試験ですが、健康な猫にこのメロキシカムの2分の1量、常用量、2倍量をそれぞれ1日1回14日間連続して経口投与して、一般臨床症状、体重、血液検査、糞便検査を実施しました。その結果を8ページ、9ページの表に示しておりますが、いずれの用量においても投薬に関連する変化、有害事象等は認められませんでした。

次に10ページですが、10ページは90日間の経口投与試験です。(1)に方法ということで、4群を設定して最高量で5倍量を投与して安全性を確認しました。

結果を16ページ、17ページに同じような表で示してございます。左側のプラセボ群と比較して、本剤の投与群では一般状態の異常及び組織変化が高頻度に認められまして、特に用量が多くなりますと、NSAID特有の消化管障害が増加する傾向にありました。ただし、この申請の用法・用量である維持量、左から2列目の0.01/0.05の欄では、1例に嘔吐、2例に下痢が認められただけで、90日間反復投与しても、本剤の忍容性は良好であると思われたということでございます。

今度は21ページをお開きください。21ページは効力を裏づける薬理試験ですが、尿酸ナトリウム誘発関節炎モデルを用いて、図VIII-1に示すような投薬プログラムで、次のページの表VIII-1に示すような投与順序で投与して、圧力マットデータ、主観的評価項目、いわゆるVAS値ですが、これで評価しました。

その結果を24ページから27ページの図に示しますが、図VIII-2の総力データの平均値の推移を見ると、尿酸ナトリウム注射後30時間の全観察期間にわたって、このメロキシカム群はすべてプラセボ群より高いという結果でございました。また、この下のAUCについても、メロキシカム群とプラセボ群で有意な差が認められておりまして、本剤の有効性が確認されております。

続きまして、吸収、分布、代謝、排泄ですが、32ページの図X-4を見ていただきますと、これは用法・用量どおりに投与した場合のメロキシカムの血中濃度ですが、ほぼ濃度が維持できていることがわかるかと思えます。

35 ページからは臨床試験になります。40 ページの表 X11-1 に今回臨床試験を実施した 3 機関が載っておりまして、3 機関でこれだけの症例数で治験を実施したということです。被験薬群には、本剤を用法・用量どおりに従って 5 日間投与して、対照群には対照薬を 5 日間経口投与して、主要評価項目である臨床症状スコアを比較して、有効性を評価しました。また、安全性は有害事象及び副作用を比較することで評価しました。

その結果、臨床スコアについては、45 ページの表 X11-4 に臨床スコアをまとめたものを示しておりますが、被験薬群も対照薬群も、投与開始時と終了時で有意なスコアの低下が認められています。そして、その変化量には被験薬群と対照薬群では有意な差はなかった。同じようにちゃんと効いたということです。

また、安全性の評価については、被験薬群の 1 例に、投与後 2 日に軽度の嘔吐、下痢が見られて、投与との因果関係の可能性が否定できないと判定されました。ただ、その症状については軽度であって、そのほかの有害事象は観察されなかったため、忍容性は良好だろうとなっております。

最後に、このものの毒劇薬の指定ですが、まずこの製品と同じであるメタカム 0.05% 経口懸濁液、犬用のものですが、このものについては劇薬に指定されています。それから、そのものの先発薬になるメタカム 0.15% 経口懸濁液というのがありますが、これも劇薬に指定されています。

では、猫についてはどうかというと、概要の 10 ページの 2 の 90 日間の経口投与試験の中で、さっき 16 ページからの表で御説明しましたが、5 倍量投与群で下痢、下血、色の濃い尿などの副作用が認められています。それから、吸収、分布、代謝、排泄のところでも、先ほど血中濃度が一定になっているという表がありましたが、わずかながら右上になっておりまして、若干の蓄積性も認められているようです。また臨床試験でも、先ほど被験薬の 1 例に軽度の嘔吐、下痢があったということです。そういったことにかんがみまして、先発薬も劇薬に指定されていることから、本剤についても劇薬指定を御提案させていただきます。

最初に戻っていただきまして、審議経過票をご覧ください。同じように 7 の欄でございますが、平成 20 年 2 月 1 日の一般薬の調査会において御審議いただきまして承認を可とし、本部会上程して差し支えないということでございます。また、劇薬に指定することとし、再審査期間は新効能動物用医薬品で 2 年という形でございます。

以上でございます。御審議をよろしく申し上げます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、委員の先生方からの御質問、御意見等はございますでしょうか。

1つ、直接結論に影響するわけではありませんが、概要書の5ページで、統計解析法が方法論の次の2つ目のパラグラフですが、Fisherの正確検定というのは、どういう統計手法なんでしょうか。

【事務局】済みません、わかりません。

【赤堀部会長】ちょっと確認して。誤記じゃないかなという気がしてしょうがないんです。訳し方が違っているのかなという気もします。

【事務局】わかりました。確認させていただきます。

【赤堀部会長】そのほか、先生方で何か御意見、御質問等はございますでしょうか。

【福安委員】概要の45ページ、臨床スコアの検定のところですが、被験薬群と対照群のところの統計の解析はわかるんですが、その下の試験群間の統計学的解析結果はP値が書いてあるわけですね。起立時の姿勢で0.8479というのは何を意味しているのか。両群間の統計の結果、起立時はP値が0.8479だったということでもいいわけですね。終了時は0.51であったと、そういうふうに理解するんですね。各項目ごとに両群間を見たということですね。

【事務局】恐らくそうだと思います。これは同じような薬を投与しているので、同じような効果があったという意味での解析結果なんじゃないかと思います。

【福安委員】要は差がなかったということですね。

【事務局】そうです。

【福安委員】その変化量をどうして見なければいけないのかなと思うんです。P値の変化を見て何が出てくるかということです。その辺のところは直接関係ないことですが、これは両群間の。投薬開始時のところで、両群間では差がなかったということを見るためにはいいと思うんですが、終了時も差がなかったから両方とも効いているということ言いたいんだったら、もう少し表現の仕方を考えないとあれかなと思います。

【赤堀部会長】調査会に戻すほどのことでもありませんが、委員の中から少し御質問が出たので、その質問に対して回答するという対応でどうでしょうか。

【福安委員】特に回答はいいんですけども、何の目的で整理されているかということが正確にわかればいいと思います。今後のこともあると思います。なぜということです。

【赤堀部会長】ただ、これで御理解いただいていないのに、いいというわけにはいきませ

るので。

【福安委員】わかりますけれども、変化量を出して何がわかる、何が言いたいのかということがちょっと理解できないということです。

【赤堀部会長】それは御回答いただいた方がよろしいんじゃないですか。その上で了解しないと。よくわからないけれども、いいですよというわけにはなかなかいかないと思います。

【事務局】これは申請者に聞かないとわかりませんので、後日、申請者に確認させていただいて、御報告させていただくという形にしたいと思います。

【赤堀部会長】そうですね、そのレベルでいいと思いますので、お願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。

それでは、条件にするほどのことでもないということですので、事務局案を了解したのとさせていただきます。

【事務局】ありがとうございました。

それでは、本剤については承認を可とし、薬事分科会に報告させていただきます。劇薬に指定するという、再審査期間は新効能動物用医薬品ということで2年とさせていただきます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

(6) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

<動物用生物学的製剤調査会関係>

<水産用医薬品調査会関係>

【赤堀部会長】(1) 番の審議事項でかなり長時間になりましたけれども、続きまして、議題(2)の動物用生物学的製剤基準の一部改正についての御審議をお願いしたいと思います。事務局から御説明をお願いいたします。

【事務局】それでは、当日配付資料のNo.13を御用意ください。動物用生物学的製剤基準の一部改正についてということでございます。たくさんございますが、簡単に説明させていただきます。

生物学的製剤基準については、ワクチンの再審査は通常6年なんですけど、この6年が終わった後、製剤基準の各条をつくるというふうになっています。今回、1番から11番の

製品について再審査が終了しましたので、新たに各条をつくるというものでございます。基本的には各条の中身は、その製品の承認事項がそのままというか、製剤基準の文言になって整理されているというものでございます。

1枚めくっていただいて、1番目に豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン、PRRSの生ワクチンですが、これの製剤基準でございます。定義がまずありまして、弱毒豚繁殖・呼吸障害症候群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ワクチンであるというものでございます。基本的に1の定義がありまして、2番に製法がありまして、3番に試験がございます。3番の試験の中には小分製品の試験がありまして、この小分製品の試験の中の一部を検定の試験項目とさせていただいております。

2ページを見ていただきますと、3.3で小分製品の試験という項目がありますが、その中の3.3.4の無菌試験、3.3.6の迷入ウイルス否定試験、3.3.7のウイルス含有量試験、3.3.8の安全試験、これが検定項目になっています。それは検定基準の方で別途定めている形でございます。それから、4番の項目で貯法及び有効期間。

これから説明するものはすべてこういうスタイル、1、2、3、4のスタイルになっております。

次に4ページが、トリニューモウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチンで、定義に、弱毒七面鳥鼻気管炎ウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化し、油性アジュバントを添加したワクチンであるとなっております。

同じようになっておりまして、6ページの小分製品のところの3.5.2の無菌試験と、3.5.3の安全試験と、3.5.4の力価試験が検定項目になっております。

続きまして、9ページ目が鶏貧血ウイルス感染症生ワクチンでございます。定義で、弱毒鶏貧血ウイルスを発育鶏卵で増殖させて得たウイルス液を凍結乾燥したワクチンであるとなっております。

10ページに、小分製品の試験の項目がございますが、3.3.4の無菌試験、3.3.5のマイクプラズマ否定試験、3.3.6の迷入ウイルス否定試験、3.3.7のウイルス含有量試験、3.3.8の安全試験が検定項目でございます。

今度は13ページですが、マレック病（マレック病ウイルス2型・七面鳥ヘルペスウイルス）・鶏痘混合生ワクチンでございます。定義でございますが、弱毒マレック病ウイルス（2型）及び七面鳥ヘルペスウイルスをそれぞれ培養細胞で増殖させて得た感染細胞浮遊液を混合し、凍結したマレック病2価ワクチンと弱毒鶏痘ウイルスを発育鶏卵で増殖させて得

たウイルス液と凍結乾燥した鶏痘ワクチンを組み合わせたものであるというものでございます。

17 ページに小分製品の試験がございますが、3.3.4 の無菌試験、3.3.5 のマイコの否定試験、3.3.6 のサルモネラの否定試験、3.3.7 の迷入ウイルス否定試験、3.3.8 のウイルス含有量試験、3.3.9 の安全試験、次のページの 3.3.11 の鶏痘発痘試験、これが検定項目でございます。

続きまして、20 ページですが、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎 2 価、鶏伝染性ファブリキウス嚢病・トリニューモウイルス感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンでございます。

定義でございますが、ニューカッスル病ウイルス及び血清型のそれぞれ異なる 2 種類の鶏伝染性気管支炎ウイルスを発育鶏卵で増殖させて得たウイルス液並びに鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス及び七面鳥鼻気管炎ウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液をそれぞれ不活化したものを混合し、油性アジュバントを添加したワクチンであるというものでございます。

検定項目は 27 ページになりますが、3.5.2 の無菌試験、3.5.4 の安全試験、3.5.5 の力価試験がそれぞれ検定項目でございます。

続きまして、32 ページになりますが、鶏大腸菌症（組換え型 F 11 線毛抗原・ペロ細胞毒性抗原）（油性アジュバント加）不活化ワクチンでございます。

定義でございますが、組換え型 F 11 線毛抗原産生大腸菌及びペロ細胞毒性抗原産生大腸菌の培養菌液を不活化し、その遠心上清を濃縮後、油性アジュバントを添加したワクチンであるというものでございます。

これの検定については 34 ページになりますが、3.4.2 の無菌試験、3.4.4 の安全試験、3.4.5 の力価試験が検定項目になっています。

続きまして、37 ページですが、魚のワクチンでございます。ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンでございます。

定義に、ビブリオ・アングイラルム J-O-3 型及びラクトコッカス・ガルビエの培養菌を不活化後混合したワクチンであるという定義でございます。

これの検定については 39 ページになりますが、3.4.3 の無菌試験、3.4.5 の安全試験、3.4.6 の力価試験が検定項目でございます。

続きまして、41 ページからが今度は犬用のワクチンになります。ジステンパー・犬アデ

ノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症混合生ワクチンでございます。

定義ですが、弱毒ジステンパーウイルス、弱毒犬アデノウイルス（2型）、弱毒犬パラインフルエンザウイルス、弱毒犬パルボウイルス及び弱毒犬コロナウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液の混合液を、凍結乾燥したワクチンであるというものでございます。

これの小分製品の検定項目については48ページになりますが、3.3.4の無菌試験、3.3.6の迷入ウイルス否定試験、3.3.7のウイルス含有量試験、次の次のページの3.3.8の異常毒性否定試験が検定項目でございます。

続きまして、56ページでございます。ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症混合ワクチンでございます。

定義でございますが、弱毒ジステンパーウイルス、弱毒犬アデノウイルス（2型）、弱毒犬パラインフルエンザウイルス及び弱毒犬パルボウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液の混合液を凍結乾燥したワクチン（以下「乾燥生ワクチン」という。）と犬コロナウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化したワクチン（以下「液状不活化ワクチン」という。）とを組み合わせたものであるというものでございます。

これの検定項目については63ページになりますが、3.3.4の無菌試験、3.3.7の迷入ウイルス否定試験、3.3.8のウイルス含有量試験、次の64ページの3.3.10の異常毒性否定試験、66ページの3.3.12.5の犬コロナウイルス感染症力価試験が検定の項目になっています。

続きまして、69ページですが、ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症・犬レプトスピラ病混合ワクチンでございます。

定義でございますが、弱毒ジステンパーウイルス、弱毒犬アデノウイルス（2型）、弱毒犬パラインフルエンザウイルス及び弱毒犬パルボウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液の混合液を凍結乾燥したワクチン（以下「混合生ワクチン」という。）と、レプトスピラ・カンコーラ及びレプトスピラ・イクテロヘモラジーの全培養菌液を不活化したもの又はこれを不活化した後可溶化したものと犬コロナウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化したものを混合したワクチン（以下「液状不活化ワクチン-1」という。）とを組み合わせたワクチン、また、今言った生ワクチンの部分と、あとは不活化の

部分が——済みません、パルボウイルスのところまでが生ワクチンで、それから、レプトスピラ・カニコーラとイクテロヘモラジエの全菌体を不活化したものを混合して凍結乾燥したワクチンが混合乾燥ワクチンでございまして、それと犬コロナウイルスの不活化したものをくっつけたもの、液状不活化ワクチン、この2つの製剤が1つの製剤基準の中に入っているという定義になっております。したがって、これだけ長い説明になっております。

このものの検定については、78 ページの 3.4.5 の無菌試験、3.4.7 の迷入ウイルス否定試験、3.4.8 のウイルス含有量試験、次の次のページの 3.4.10 の異常毒性否定試験、または 3.4.11 の毒性限度確認試験、これはどちらかやるということでございます。それと次の次のページの 3.4.13.5 の犬コロナウイルス感染症力価試験が検定の項目でございます。

今度は 84 ページ、再審査関係はこれが最後でございます。ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症・犬コロナウイルス感染症・犬レプトスピラ病（カニコーラ、コペンハーゲニー、ヘブドマディス）混合ワクチンでございます。

定義として、弱毒ジステンパーウイルス、弱毒犬アデノウイルス（2型）、弱毒犬パラインフルエンザウイルス、弱毒犬パルボウイルス及び弱毒犬コロナウイルスを培養細胞で増殖させて得たウイルス液の混合液を凍結乾燥したワクチン（以下「混合生ワクチン」という。）と、レプトスピラ・カニコーラ、レプトスピラ・コペンハーゲニー及びレプトスピラ・ヘブドマディスの全培養菌液を不活化したワクチン（以下「液状不活化ワクチン」という。）とを組み合わせたものであるということです。

これについては 94 ページになりますが、3.4.5 の無菌試験、3.4.7 の迷入ウイルス否定試験、3.4.8 のウイルス含有量試験、次の次のページの 3.4.10 の異常毒性否定試験がそれぞれ検定項目で指定されております。

以上が、再審査終了に伴う製剤基準の各条の追加、一部改正でございます。

続きまして、新規承認に伴う変更ということで、102 ページになります。ジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症混合生ワクチンという項目がございますが、これは先ほど御審議していただいたデュラミューン MXの承認に伴って、この製剤基準の一部改正が必要になってくるものでございます。

わかりやすく、113 ページに新旧対照表がありますので、そちらをご覧ください。先ほどのデュラミューン MXの承認に伴って製剤基準の改正が必要な部分でございます。パルボウイルスが新しくなったという形で御説明させていただきましたので、そのパルボウ

イルスの株の名称の部分を一部変えるものでございます。右側が現行ですが、パルボウイルスの名称のところ、「弱毒犬パルボウイルス 29F/L T株又はこれと同等と認められた株」となっていますが、今回の新しい株は同等とは言えませんので、次の改正案に示すように、「又は製造に相当と認められた株」ということで、要するに承認された株という形になります。

それから、それに合わせて記載の整備ですが、下の貯法及び有効期間のところも、「特に承認されたものは」というものを、「農林水産大臣が特に認めた場合には」という形に直させていただきます。これはデュラミューン MXの承認に伴う一部改正でございます。

最後に 115 ページになりますが、ニューカッスル病診断用赤血球凝集抗原でございます。ニューカッスル病の診断に使っている凝集抗原ですが、これについては動物医薬品検査所の方で今後一括して、その参照抗原、それから参照陽性血清を配付したいという形がございまして、最後のページになりますが、新旧対照表がございまして、右側が現行で左側が改正案ですが、現在はこの参照抗原、このものの品質管理に使う参照抗原、参照陽性血清についてはこういう形になっていて、必ずしも動物医薬品検査所が配布する形にはなっていませんが、今回、左側のように付記 1 の参照抗原については、「動物医薬品検査所が配布するもの」、また付記 2 の参照陽性血清については、「動物用医薬品検査所が配布するもので、ニューカッスル病ウイルスで生ワクチン製造用材料の規格 1.1 由来の鶏を免疫して得た血清で、1 mL ずつ分注し、凍結乾燥したもの」というふうに、当所で管理したものを一元的に配布したのを使って品質管理をしていただくという形にさせていただきたいための一部改正でございます。

製剤基準については、薬事法 42 条に基づく基準になっていきますので、薬事・食品衛生審議会に意見を聴いて制定したり改廃するようというふうに法律で決まっていますので、長々と説明させていただきました。御審議のほどよろしくお願いいたします。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、今御説明いただきましたけれども、先生方で御質問、御意見等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

特段の意見、質問はないようですので、事務局案を承認させていただいたことにいたします。

【事務局】ありがとうございました。

本案については、原案どおり薬事分科会に報告させていただきます。

(7) 薬事法第2条第5項から第7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を定める件の一部改正について
「単回使用汎用サージカルドレープ」一般医療機器の指定について

【赤堀部会長】続きまして、次は議題の(3)番になっていますが、この審議事項については先ほど審議が終了しておりますので、次の議題の(4)番の薬事法第2条第5項から第7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を定める件の一部改正についてということで、「単回使用汎用サージカルドレープ」一般医療機器の指定についてということで、事務局から御説明をお願いします。

済みません、5分程度で御説明いただけますでしょうか。

【事務局】当日配付資料No.15をご覧くださいと思います。

今般、動物用医療機器としてディスプレイのサージカルドレープに対する医療機器の分類の問い合わせがございました。

医療機器については、4ページ目に薬事法の抜粋をつけておりますが、人体あるいは動物体への影響を考慮して、高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器という分類がされておまして、それぞれのカテゴリーについては、告示で定めているところでございます。今回のドレープですが、これについては分類を指定する告示の中に該当するものがないという状況でございまして、それについてどう対応するかという御相談でございます。

5ページ目に、人用の同様の告示をつけておりますが、人用の告示では、サージカルドレープについては、一般医療機器を指定する別表第3の中にあるということ。それから、動物用についても同様に、副作用又は機能に障害が生じた場合においても、動物の生命及び健康に影響を与える恐れはないと考えられることから、今回問い合わせがあったドレープについても一般医療機器として指定することにしたいと考えております。

医療機器の指定については、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて定めることにしておりますので、本日、当部会に上程させていただいたところでございます。

具体的な改正の内容については2ページ目でございます。整形用品のうち、次に掲げるものとして、髄内ピンの後に単回使用汎用サージカルドレープという形でつけ加えさせ

ていただくという内容でございます。

以上でございます。よろしく御審議のほどお願いいたします。

【赤堀部会長】 どうもありがとうございました。

先ほど御説明いただきましたように、3/7の資料でご覧いただきますようにこのような製品ですので、一般医療機器の指定にしたいということでございます。いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、御承認いただいたことといたします。

【事務局】 ありがとうございます。薬事分科会に報告させていただきます。

II) 報告事項

(1) 動物用医薬品の再評価について

「イベルメクチン」について

【赤堀部会長】 それでは、続きまして動物用医薬品の再評価について「イベルメクチン」ということとなりますが、これは報告事項でいいということですね。

それでは、報告事項に入らせていただきます。(1) 番の前に、動物用医薬品の再評価について「イベルメクチン」に関して御報告をお願いいたします。

【事務局】 それでは、事前に送付しました7番ではなくて本日配布した19番の資料で説明させていただきます。

この再評価の成分のものと情報ですが、コリー犬がイベルメクチンの感受性と関連する遺伝子の変異を有する個体が多いことから、イベルメクチンにより高頻度に神経毒性を示すおそれがあるという報告です。参考文献としても、コリー犬及びオーストラリアンシェパードにイベルメクチンを過量投与した場合、中毒を発現するという報告がございました。これが発端になっておりまして、資料19番の1ページ目にその情報の概要、それから、情報のもととなった文献、参考資料等を付けさせていただきました。本件の経緯に関しては、前回の平成19年11月28日に開催された当部会においても報告させていただきましたので、それ以降の経緯について報告させていただきます。

それでは、19番の資料の12ページをお開きください。12ページの上の方に示した17番となりますが、11月28日に行われた動物用医薬品等部会では、その前の11月1日に開

催された再評価調査会での審議結果を報告し、了承されました。

この結果を受けて、犬用のイベルメクチン製剤を製造販売している関係業者あてに、使用上の注意の変更について事務連絡を発出しました。

その結果、該当する製造販売業者のうち、メリアル・ジャパン株式会社より、この部会の結果に対する意見書が12月5日に提出されました。その意見書の内容については、18番として2点示させていただいております。

1点目は「当該審議結果に示される犬用イベルメクチン製剤のコリー犬種に対する使用上の注意の記載内容は、科学的根拠を著しく欠いており、当該行政指導を受け入れることはできない。」2点目としては、「再評価指定の際には、イベルメクチン系の原体／化合物を包括する審議が行われることを強く希望する。」というものでございました。

この意見書に対して事務局から、19年12月21日にメリアル・ジャパン株式会社へ意見照会を行いました。その内容は、「科学的根拠を欠いている」ということは、一体どのようなことを示しているのかということを確認するものでございます。

これに対して、20番のとおり、メリアル・ジャパン株式会社から1月11日付けで意見書が提出されました。

「科学的根拠を欠いている」と言った記載の根拠ですけれども、①番として、「ある事象が起こらないことを例外なく生物学的に証明することは如何なる生体試験系のもとにおいても不可能であり、再評価調査会は「MDR1遺伝子の変異を有することを確認したコリー犬及びその系統の犬種では、承認された用法・用量では安全であるとする文献報告等」という科学者が検証することが不可能な資料の提出を求めていること。」、②点目の根拠としては、「疫学的手法の解析を十分に検討してもらえなかった。」と回答しております。

続きまして、21番として前回の平成20年2月7日に開かれた再評価調査会ですが、これについては、11月28日の部会の結果を受けて、関係業者に使用上の注意の変更の手続をするようにと指示したところ、メリアル・ジャパン株式会社だけが対応しなかったため、犬用のイベルメクチン製剤の再評価指定に係る審議を行いました。

審議結果としては、15ページから16ページに示しました。参考1は審議結果についてです。その概要は、「コリー犬及びその系統の犬種のうちでMDR1遺伝子に変異を有する犬に対して、イベルメクチンが神経毒性を起こすという情報があった。これに関する安全性が確認できなかったため、イベルメクチンを主剤とし、犬を対象動物とする製剤について再評価指定し、安全性を確認することとする。」というものです。再評価の申請時に添付

すべき資料として、16 ページに示す①の資料等について調査会で承認されました。

再評価申請書添付資料の中で求めましたのは、3 番の資料の(2)の1) 毒性/安全性に関するもので、MDR 1 遺伝子の変異をホモで有することを確認したコリー犬又はその系統の犬種を用いた安全性試験の結果を添付すること。これはもちろんGLP試験になるので、GLP適用報告書、それから市販後の調査に関する適用報告書を添付するという条件を提示しました。

12 ページ戻りまして、この結果とともに、17 ページに示す調査会の見解どおり、すなわちメリアル・ジャパン株式会社が1月11日に提出した意見書に対する調査会の考えを示しました。この意見書に対する意見は、その後ありませんでした。

一方、2月7日の再評価調査会の結果に対しては、12 ページの一番下の22 番のとおり2月14日にメリアル・ジャパン株式会社から、この審議結果に対する意見が伝えられました。その結果ですが、再評価申請の際に求められる安全性試験を実施することが不可能であることから、使用上の注意へ追記することで対応したいというものでございました。

13 ページに移りまして、23 番として、メリアル・ジャパン株式会社へ実際にどのような手続をするかということについて事務局から連絡しました。その条件としては、当部会の前日である2月26日までに、平成19年11月28日の部会です承された使用上の注意の追記内容に従って、使用上の注意の変更届を行うことです。

その間、24 番のとおり問い合わせ事項等ございましたが、結果としてメリアル・ジャパン株式会社より、当再評価に該当する12 製剤全てについて使用上の注意の変更届が2月26日に提出されました。

したがって、本日は、2月7日の再評価委員会の審議結果を受け、再評価指定に係る御審議をいただくところでしたが、結果としては当再評価に該当する全ての製剤について、使用上の注意の変更ということで対応され、コリー犬における安全性は確保されたと考えられることから、当再評価についてはこれで終了と考えます。

20 ページをお開きください。当該再評価の結論について示させていただきました。すなわち「イベルメクチンを主剤とし、犬を対象動物とするすべての製剤の使用上の注意「対象動物に対する注意 1. 制限事項」へ「コリー犬及びその系統の犬種に対し、イベルメクチンが神経毒性を示すおそれがあるという報告があることから、コリー犬及びその系統の犬種に投与する際は慎重投与すること。」旨追記され、安全性が担保できたことから、再評価指定せず、今後とも情報収集に努めることとする」、という対応で当該再評価について

は終了としたいと考えております。以上です。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

これは再評価調査会の座長の下田先生から御説明いただいて、それから事務局に詳しく説明いただくべきところ、大変失礼いたしました。

下田先生、何かコメントは。

【下田委員】特にありません。

【赤堀部会長】いかがでしょうか、メーカーが使用上の注意をこちらの指摘に対して対応するということですので、審議事項ではなくて報告としたいということで、報告を御了承いただいたことでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

【事務局】ありがとうございました。

(2) 動物用医薬品の承認事項変更承認の可否について

<動物用抗菌性物質製剤調査会関係>

①アイブロシン-10、アイブロシン-50 (エコファーマ株式会社)

②デナガード (ノルバティスアニマルヘルス株式会社)

タイアムチン散ソフト-2% (日本全薬工業株式会社)

タイアムチン散ソフト-10% (日本全薬工業株式会社)

③デナガード水溶散 (ノルバティスアニマルヘルス株式会社)

タイアムチン水溶散 (ノルバティスアニマルヘルス株式会社)

【赤堀部会長】それでは、次にレジュメ報告事項の(1)(議事録(2))ですが、事務局からよろしくお願いします。

【事務局】まず、赤のNo.8の資料をご覧ください。全部で7品目ありますが、すべて有効菌種ローソニア・イントラセルラーリスによる慢性型豚増殖性腸炎の効能追加の事項変更承認申請でございます。

まずページをめくって一番初め、エコファーマ株式会社のアイブロシン-10及びアイブロシン-50について御説明いたします。

本剤は、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシンを主成分とする飼料添加型抗生物質で、既に

豚と鶏のマイコプラズマに対する効能の承認を得ておりますが、今般、ローソニア・イントラセルラーリスによる慢性型豚増殖性腸炎の効能追加の事項承認変更申請がなされたものです。平成19年7月18日、10月11日、平成20年1月25日の3回の動物用抗菌性物質製剤調査会審議で、特に臨床試験における妥当性について審議されまして、1月25日の動物用抗菌性物質製剤調査会において、本部会に報告しても差し支えないという御判断をいただきました。

続きまして、ずっとめくりまして②と書かれたページをお開きください。ノバルティスアニマルヘルス株式会社及び日本全薬工業株式会社の共同申請でありますデナガード、タイアムチン散ソフトー2%及びタイアムチン散ソフトー10%でございます。

本剤は、フマル酸チアムリンを主成分とする飼料添加型の抗生物質で、既に豚赤痢や豚マイコプラズマ肺炎等の効能の承認を得ておりますが、今般、ローソニア・イントラセルラーリスによる慢性型豚増殖性腸炎の効能追加の事項変更承認申請がなされたものです。平成20年1月25日の動物用抗菌性物質製剤調査会で審議されまして、本部会に報告しても差し支えないという御判断をいただきました。

続きまして、ずっとめくりまして③と書かれたページをお開きください。さらにめくりまして、それ以降製剤の審議結果が書いてございますが、同じくノバルティスアニマルヘルス株式会社及び日本全薬工業株式会社の共同申請である、デナガード水溶散とタイアムチン水溶散でございます。

本剤も、先ほど説明した②の製剤と同じく、フマル酸チアムリンを主成分とする抗生物質ですが、先ほど御説明したものは飼料添加剤ですけれども、これから説明するものは飲水添加剤となります。これらは既に豚赤痢の効能の承認を得ておりますが、同じくローソニア・イントラセルラーリスによる慢性豚増殖性腸炎の効能追加の事項変更承認申請がなされたものです。平成20年1月25日の動物用抗菌性物質製剤調査会で審議されまして、本部会に報告しても差し支えないという御判断をいただきました。

以上7品目について簡単に御説明させていただきましたが、これらは新効能動物用医薬品に該当しますが、明らかに異質の効能・効果を追加するものではありませんので、調査会審議、部会報告というもので、再審査はつかないというものでございます。

以上でございます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

委員の先生方から特段の御質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、御了承いただいたことにいたします。

(3) 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＞

ポクテム トリインフルエンザ（シスメックス株式会社）

【赤堀部会長】続きまして、報告事項、レジュメでいきますと（2）番、動物用体外診断用医薬品の承認の可否についてです。ポクテム トリインフルエンザについてですが、事務局から御説明をお願いいたします。

【事務局】事前に配付しました赤の資料No.9番でございます。ポクテム トリインフルエンザで、シスメックス株式会社からの製造販売承認申請されたものでございまして、鶏のインフルエンザの体外診断薬でございます。

効能又は効果のところをご覧くださいますと、ニワトリの気管拭い液及び総排せつ腔拭い液中のA型インフルエンザウイルス抗原の検出ということで、2枚めくっていただくと用法・用量が絵になっているんですが、こういう形で拭い液を取っていただいて、その液をアッセイストリップというところに滴下して、次のページに示すように、陽性ですと2つのラインが見えるという簡易キットでございます。インフルエンザの抗原の簡易キットは初めてでございますので、測定項目が新しい体外診断薬という形で、平成20年2月6日の生物調査会で御審議いただきまして、承認を可とし、本部会に報告して差し支えないとされたものでございます。

なお、このものが実際に野外でどう使われるかということになりますが、今、高病原性トリインフルエンザに関する特定家畜伝染病防疫指針の改正も進んでいるようでございますが、実際に野外でインフルエンザかなという形になりますと、今ですと採材して、ゲル沈、それからHIという形になりますが、なかなか時間がかかって、それまでインフルエンザかどうかという判断ができないのは困るので、まずこの簡易キットでインフルエンザかどうかを調べていただく。これで陰性だからといってインフルエンザではないよという形にはならないんですが、これで陽性だった場合には限りなくインフルエンザは陽性という話になりますので、早急に防疫措置をとっていただく。そういうアイテムに使われるものだというのでございます。

以上でございます。

【事務局】ありがとうございました。

何か委員の先生方からの御質問等はございますでしょうか。

特にないようですので、御承認いただいたことといたします。

(4) 動物用医薬品の再評価について

＜動物用医薬品再評価調査会関係＞

①トリメトプリム

②平成 20 年度定期再評価スクリーニング対象成分について

【赤堀部会長】続きまして、レジュメ（3）番（議事録（4））の動物用医薬品の再評価についてです。事務局から御報告をお願いいたします。

【事務局】それでは、お手元に赤の 10 番の資料を御用意ください。再評価の成分はトリメトプリムが 1 点ございますが、続けて平成 20 年度の定期再評価スクリーニングの対象成分について報告させていただきます。

まず①番のトリメトプリムについてです。1 ページ目をお開きください。そちらに情報の概要を示させていただきました。2 ページ目からは、もととなった文献の全てを示させていただきました。

この情報は、尿道炎を発症した犬に、人体用の医薬品のスルファメトキサゾールトリメトプリムの合剤を 1 日 2 回経口投与したところ、高カリウム血症などを発症したという報告でございます。国内で承認されている製剤については、5 ページ目に一覧表をご覧ください。この情報に該当する犬に適用がある製剤は、共立製薬株式会社のトリブリッセン錠、トリブリッセン注射液となります。

この情報への対応については 6 ページの下の方に括弧書きで「対応」と書かれているところに示させていただきました。すなわち「本報告は、犬に対する日本の承認された用法・用量より高用量を投与したところ高カリウム血症を発症したとの報告である。承認された用法・用量より高用量を投与されて発症した症例報告であるが、使用者に対し情報提供を行うべきと考えられることから、トリメトプリムを主剤とし、犬を対象動物に含む製剤について、使用上の注意、その他の注意に「トリメトプリムとスルファメトキサゾールの合剤を犬に経口投与したところ、高カリウム血症を示したとの報告がある。」旨追記し、再評価指定しないが、今後とも情報の収集に努めることとする。」という対応が再評価調査会に

おける審議結果です。

続きまして、7ページをお開きください。こちらは平成20年度定期再評価スクリーニング対象成分を挙げさせていただきました。大きく分けて生物学的製剤、一般用医薬品、抗菌性物質製剤として示しております。

まず7ページ目の生物学的製剤ですが、平成15年度に新規承認された医薬品の成分（再審査対象のものを除く。）としては、平成20年度に実施するものはございません。

その下、2番目として、平成15年度に再審査が終了した医薬品の成分として、平成20年度に実施する成分は6成分ございます。

8ページに移りまして、3番目、平成12年度再評価スクリーニング対象成分として、平成20年度に実施する成分は15成分ございまして、ここに挙げたものについて行いたいと思います。

生物学的製剤については、以上21成分となっております。

続きまして、一般用医薬品・抗菌性物質製剤については、9ページをお開きください。まず1番目として、平成15年度に新規承認された医薬品の成分（再審査対象のものを除く。）として、平成20年度に実施する成分としては、以下の3成分がございます。

2番目として、平成15年度に再審査が終了した医薬品の成分として、平成20年度に実施する成分は、その下の4成分がございます。

3番目として、平成12年度再評価スクリーニング対象成分として、平成20年度に実施する成分は全部で36成分あります。

この大きく分けて1、2、3に示す中で、イミダグロプリド、プラジクアンテル、スルファメトキサゾールが重複して書かれておりますが、それを抜くと全部で40成分が、平成20年度の対象成分となります。

11ページには、今報告させていただいたものを生物学的製剤とそれ以外の製剤に上下に分けて一覧として示させていただきました。

以上をスクリーニング対象成分としたいと考えております。

【赤堀部会長】 ありがとうございます。

委員の先生方で御質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、御了承いただいたことといたします。

【事務局】 ありがとうございます。

(5) 動物用医薬品の再審査について

<動物用医薬品再評価調査会関係>

- ①産卵異常の効能・効果の記載について
- ②Mg生ワクチン(NBI)(日本バイオリジカルズ株式会社)
- ③ノビリス MG6/85(株式会社インターベット)
- ④“京都微研,ポールセーバーMG(株式会社微生物化学研究所)
- ⑤オイルバックス6(財団法人化学及血清療法研究所)
- ⑥オイルバックス7(財団法人化学及血清療法研究所)
- ⑦“京都微研,ファイリン-4(株式会社微生物化学研究所)
- ⑧ノビリス Reo 1133(株式会社インターベット)
- ⑨サレンバック(SALENVAC)(株式会社インターベット)
- ⑩日生研馬ロタウイルス病不活化ワクチン(日生研株式会社)
- ⑪デュオライン(住化ライフテック株式会社)
- ⑫リマダイル錠 25, 同 75 及び同 100(ファイザー株式会社)
- リマダイルチュアブル 25, 同 75 及び同 100(ファイザー株式会社)

<水産用医薬品調査会関係>

- ⑬水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P
及びフジペニン原末(セラケム株式会社)

【赤堀部会長】続きまして、レジュメでは(4)番になっておりますが、議事録では(5)番になろうかと思えます。動物用医薬品の再審査について、事務局から御報告をお願いいたします。

【事務局】再審査関係の品目は、動物用医薬品関係が 11 で、水産関係が 4 つありますので、続けて説明させていただきます。

資料としては、赤で示しております 11-1 と 11-2 をお手元に御用意ください。各再審査品目の説明に入らせていただく前に、前回の再評価調査会で検討していただいた結果を報告したいと思います。

11-1 の資料の 1 ページ目をお開きください。調査会で検討していただいた事項は、産

卵異常の効能・効果の記載についてでございます。背景としては、2月7日に開催された再評価調査会の審議品目のうち、マイコプラズマ・ガリセプチカムの生ワクチン3品目、そしてオイルボックス6とオイルボックス7、全部で5品目が産卵異常に対する効能・効果を示しております。しかし、効能・効果の記載が統一されていないということが今回の再審査で明らかとなりましたので、当該再審査を機に整備が必要と考えられました。

1ページ目の1の上の四角で囲んだところに例として挙げたMg生ワクチン(NBI)、ノビリスMG6/85、“京都微研”ポールセーバーMGという、マイコプラズマ・ガリセプチカムの3品目の生ワクチンについてだけを見ても、効能・効果の記載ぶりがその右側にあるように、「マイコプラズマ・ガリセプチカム感染による産卵率低下の軽減」となっているもの、そのほかに「産卵低下の軽減」となっているものがございました。

このほかにも、既承認の製剤で同様の効能・効果を示す製剤について、効能・効果の書き方とそのもとなる承認時のデータ、つまり効能・効果を裏付けるためにどのような試験データがあるかを調べてみました。その結果、少なくとも1ページ目の波線で囲んだ部分の4つの事例がございました。まず1つ目、アとして「産卵率」及び「産卵率」以外の産卵に係る異常への有効性も確認し、効能・効果を、産卵の異常に関するすべてを含んだ表現の「産卵低下の軽減」とした製剤がございました。

イとして「産卵率」及び「産卵率」以外の産卵への異常への有効も確認したが、効能・効果は「産卵率(の)低下の軽減」としたものがございました。

また、ウとして「産卵率」への有効性のみを確認し、効能・効果も「産卵率(の)低下の軽減」としたものがございます。これは該当する製剤が比較的多い状況でした。

最後、エとして「産卵率」への有効性のみを確認したが、効能・効果は「産卵率」だけではなく、「産卵低下の軽減」とした製剤もございました。

このような状況から、1ページ目の2番として、2月7日の再評価調査会における審議結果は、産卵の異常に対する効能・効果として、「産卵率(の)低下の軽減」、「産卵低下の軽減」、「産卵低下の予防」等といった記載をしている製剤については、この再審査を機に、「産卵低下」という記載を「産卵率の低下」もしくは「産卵率低下」に整備することとしました。

その理由としては2点ございまして、まず1点目ですが、(1)として、「産卵低下」というのは、産卵の何の低下を意味するかがわかりづらい。また、「産卵低下」という産卵の異常(産卵率の他、卵重、規格外卵率等)のうち、主たる異常が「産卵率」の異常(=低

下) であるという認識が一般的であれば、表記としては、どちらかに統一するべきであると考えられるためです。

2点目としては、2ページの一番上の(2)になりますが、既承認製剤の例のとおり、確かに産卵率のみを確認して「産卵率の」、もしくは「産卵率低下の軽減」を効能・効果とした製剤は多くあるものの、そのほかの事例もございます。したがって、統一的に、特定の調査対象項目及びそれから導き出される効能・効果によって、「産卵率(の)低下の軽減」と「産卵低下の軽減」を書き分けていたわけではないということがもう1つの理由でございます。

そこで具体的な対応としては、その下に3点示させていただきました。まず1点目は、「産卵低下の軽減」、「産卵低下の予防」等、「産卵低下」を効能・効果に記載している製剤は、「産卵率の低下」もしくは「産卵率低下」に変更する。この点だけを変更する場合は軽微変更とし、その届出時期は添付文書及び包装資材等の更新時期で差し支えないこととする。なお、当該記載については、将来的に当該製剤において何らかの承認事項変更が生じる際に、あわせて変更することも可とする。

2点目として、(1)の変更に関して、製造販売業者が、「産卵低下」は「産卵率(の)低下」のみを意味するものではなく、広く産卵に係る異常への効能・効果を意味するものということで、「産卵率(の)低下」への変更が困難という場合は、承認を受けるもとなつたデータを反映した範囲で、適宜必要な具体的項目を効能・効果に記載することとするというものでございます。これについては軽微変更ではなくて、承認事項変更で対応することになりました。

(3)番ですが、ここで記載の整備をすることになりますので、今後、産卵の異常に対する効能・効果を示す製剤の承認申請においても、同様の取り扱いとすることになりました。

以上の整理をもって、続いて3ページから示しました製剤について説明させていただきます。

まず3ページ目ですが、品目名はMg生ワクチン(NB I)で、申請者は日本バイオロジカルズ株式会社でございます。こちらのワクチンの成分は、主剤としてマイコプラズマ・ガリセプチカム ts-11株の培養浮遊液を含んでおります。

用法及び用量ですが、凍結ワクチンですので、37℃以下の微温湯中で素早く融解した後、添付の点眼用器具をつけ、3週齢以上の鶏に、よく攪拌しながら、1羽当たり1滴を点

眼で接種するものです。使用上の注意としては、ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチンと同時接種は行わない。効能・効果ですが、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染に伴う産卵率低下の軽減でございます。

5ページ目をお開きください。当該品目については、2月7日の再評価調査会の審議結果としては、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとされました。

続きまして、6ページのノビリスMG 6/85に移らせていただきたいと思います。

申請者は株式会社インターベットで、主剤は、マイコプラズマ・ガリセプチカム 6/85 株でございます。用法及び用量ですが、乾燥ワクチンを 200mL の飲用水で溶解した後、噴霧器を用いて6週齢以上の鶏の上方 10~15cm の距離から均等に噴霧（粒子径：20 ミクロン以下）とするというものでございます。

効能・効果は、鶏のマイコプラズマ・ガリセプチカム感染に伴う産卵率低下の軽減となっておりますが、先ほどの産卵の異常に関する記載の整理により、これについては「産卵率低下の軽減」に変更することになると考えられます。

その下に示させていただきました再評価調査会の審議結果ですが、審議結果としては、資料の整備を条件とし、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、部会へ報告して差し支えないとなりました。

その資料整備事項ですけれども、一番初めに説明させていただきました資料の2ページの（1）から（3）に該当する内容が示されております。ただし、今回、インターベット社製剤については、この品目以外にも、7ページに示しましたように「ノビリス TRT + I B Multi + G + ND」と「ノビリス TR Tinac」という製剤についても、効能・効果が「産卵率低下の予防」となっていることから、同様の対応をとることという条件としております。

これを受けまして、申請者の方からは、再審査終了後に対応したいという回答を得ております。

続きまして、10ページをお開きください。これもマイコプラズマ・ガリセプチカムの製剤でございますが、販売名が“京都微研”、ポールセーバーMGで、申請者は株式会社微生物化学研究所です。こちらの主成分は、マイコプラズマ・ガリセプチカムG210株です。

用法ですが、乾燥ワクチンを添付の溶解用液で溶解し、1羽分 0.03mL を4週齢以上の鶏に点眼接種する。又は、乾燥ワクチンを添付の溶解用液で溶解したものを精製水又は飲

用水で10～20倍に希釈し、粒子径約50 μ mに調整して4週齢以上の鶏に噴霧接種するというものでございます。

こちらについては効能又は効果が、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染に伴う産卵低下の軽減となっております。したがって、これも先ほどのノビリスMG 6/85と同じような対応となることとなります。

ここに記載の間違いがございました。失礼しました。調査会の審議結果として、動物用一般医薬品調査会とございますが、ここは再評価調査会の間違いでございます。後で訂正いたします。

審議結果としては、資料の整備を条件とし、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、当部会に報告して差し支えないとされました。資料整備事項については、株式会社インターベットのノビリス MG 6/85と同じ対応となっております。申請者からの対応については、再審査終了後に、(1)又は(2)の対応を行うという回答を得ております。

続きまして、14ページをお開きください。オイルボックス6です。申請者は財団法人化学及血清療法研究所でございます。

主剤ですが、ニューカッスル病ウイルス石井株、鶏伝染性気管支炎ウイルス練馬E10株、鶏伝染性気管支炎ウイルスTM-86EC株、ヘモフィルス・パラガリナルムA型菌No.221株、ヘモフィルス・パラガリナルムC型菌53-47株、マイコプラズマ・ガリセプチカム63-523株、以上が含まれております。アジュバントは、軽質流動パラフィンです。

こちらの用法及び用量ですが、5週齢以上の鶏の頸部中央部の皮下に1羽当たり0.5mLを注射するものです。効能又は効果ですが、鶏のニューカッスル病、伝染性気管支炎、伝染性コリーザ(A型及びC型)の予防及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症による産卵率低下の軽減でございます。

再評価調査会の審議結果でございますが、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとされました。効能・効果の記載は「産卵率低下の軽減」とされておりますので、資料整備等は不要になっております。

続きまして、17ページをお開きください。オイルボックス7です。申請者は同じく財団法人化学及血清療法研究所です。

主剤ですが、先ほどのオイルボックス6と異なる点は、産卵低下症候群-1976ウイルス

のKE-80株が入っております。

用法及び用量ですが、こちらも先ほどのオイルボックス6と同じものです。効能又は効果についても、先ほどのオイルボックス6に加えて、産卵率低下症候群（EDS-76）に対する予防が追加されているものでございます。

こちらの調査会の審議結果ですが、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えないとされました。

以上が産卵の異常に関する効能・効果を示している製剤です。

続きまして、20ページ、それ以外の品目に移らせていただきます。まず“京都微研”、フライイン-4という製剤です。申請者は株式会社微生物化学研究所です。

こちらの主剤は、猫ウイルス性鼻気管炎ウイルスFR-1株の可溶性不活化抗原、猫カリシウイルスのFC-7株、猫汎白血球減少症ウイルスのFP-5株、そして組換え大腸菌発現猫白血病ウイルスgp70精製抗原が含まれております。アジュバントとしては、無水マンニトール・オレイン酸エステル加スクワラン液が含まれております。

用法及び用量ですが、1mLを約2カ月齢以上の猫の皮下又は筋肉内に3週間間隔で2回注射する。効能又は効果は、猫ウイルス性鼻気管炎、猫カリシウイルス感染症、猫汎白血球減少症の予防及び猫白血病ウイルスによる持続性ウイルス血症の予防となっております。

こちらの調査会の審議結果ですが、資料の整備を条件とし、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部に報告して差し支えないとされました。その資料整備事項ですが、アジュバントの別紙規格1の記載については、再審査終了後に最新の日本薬局方の記載に合わせるということとございます。こちらについては、申請者から再審査終了後に対応したいということをお聞きしております。

続きまして、24ページをお開きください。ノビリス Reo1133というワクチンです。申請者は株式会社インターベットです。

こちらの主剤ですが、弱毒トリレオウイルスのP100株というものが含まれております。

用法及び用量ですが、小分製品を別売りの溶解用液「ディルエント」で溶解し、1羽当たり0.2mLを7週齢以上の種鶏の頸部中央部皮下又は胸部筋肉内に注射する。本ワクチンを注射した後に、6～12週目に「ノビリス Reo inac」0.5mLを1回、頸部中央部皮下又は胸部筋肉内に注射する必要があるというものです。効能又は効果ですが、鶏のトリレオウイルス感染症の予防でございます。

再評価調査会の審議結果ですが、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、当部会に報告して差し支えないとされました。

続きまして、27 ページをお開きください。次の品目はサレンバック (SALENVAC) という製剤でございます。申請者は同じく株式会社インターベットでございます。

成分ですが、主剤として、サルモネラ・エンテリティディス (S E) P125/109 株が含まれております。アジュバントとしては、水酸化アルミニウムゲルが入っております。

用法及び用量ですが、12 週齢以上の鶏 (採卵鶏及び種鶏) に1羽当たり 0.5mL を4～8 週間隔で2回脚部筋肉内に注射するというものです。効能又は効果ですが、サルモネラ・エンテリティディス (S E) 感染に伴う鶏の腸管における S E の定着軽減でございます。

再評価調査会の審議結果ですが、資料の整備を条件とし、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとされました。

資料の整備事項でございますが、アジュバントの別紙規格1の「試験法」の記載については、原文の試験の記載について確認し、再審査終了後に適切な記載とすることでございます。

理由としては、以下に示しましたとおり、1 番目として「火で煮沸してはならない。そうでないと試験は無効となる。」といった記載がございましたが、この記載は、試験法に記載するものではなく、注釈として記載することが妥当であるため。2 点目として、エタノールを指示薬として使用することは、当該試験系からは考えがたいため。3 点目として、「硫酸銅でもって滴定する。」は、「硫酸銅で滴定する。」と記載することが妥当と考えられるため、ということです。これについて申請者からは、再審査終了後に、試験法の記載を整備したい旨の回答を得ております。

続きまして、31 ページ目をお開きください。次の製剤は、日生研馬ロタウイルス病不活化ワクチンです。申請者は日生研株式会社です。

成分ですが、主剤として馬ロタウイルス H o - 5 M A 株を含んでおります。アジュバントとしては、リン酸三ナトリウム十二水和物と塩化アルミニウム (III) 六水和物が入っております。

用法及び用量ですが、分娩の1～2カ月前までに、1頭当たり 2 mL ずつ4週間隔で2回妊娠馬の筋肉内に注射します。効能又は効果は、母馬を免疫し、その乳汁を哺乳させることによるロタウイルス (A群、G3タイプ) 感染に起因する子馬の下痢症の予防又はそ

の症状の緩和でございます。

調査会の審議結果ですが、有効性・安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとされました。

以上がワクチンでございます。続きまして 34 ページをお開きください。一般薬関係の再審査について報告させていただきます。

まずデュオラインですが、申請者は住化ライフテック株式会社でございます。主剤としては、この製品 100 g 中にペルメトリン 400mg 及びピリプロキシフェン 3 mg を含有する滴下剤でございます。

用法及び用量ですが、犬について、尾の付け根から首にかけて、被毛をかき分け背中に線を引くように次の用量を皮膚へ直接適用する。余った場合は尾の付け根又は肩甲骨の間に適用する。以下に示したとおり、体重によってピペットを使い分けるという形になっております。効能又は効果ですが、犬に寄生するノミ及びマダニの駆除、ノミ卵の孵化阻害となっております。

再評価調査会の審議結果ですが、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないとされました。

続きまして、37 ページをお開きください。リマダイル錠 25、リマダイル錠 75、リマダイル錠 100 でございます。申請者はファイザー株式会社です。カルプロフェンが主剤となっている錠剤でございます。

用法及び用量ですが、犬について、体重 1 kg 当たりカルプロフェン 4.4mg を 1 日量として、1 日 1 回あるいは 2 回に分けて経口投与する。本剤は割線入りであるため、用量は 2 分の 1 錠ずつの増量で算定する。効能又は効果ですが、運動器疾患（骨関節炎等）に伴う炎症及び疼痛の緩和でございます。

調査会の審議結果でございますが、有効性及び安全性に関する評価に基づき有用性が認められるものとして、当部会に報告して差し支えないとされました。

続きまして 39 ページにリマダイルチュアブル 25、75、100 というカルプロフェンが錠剤と同じ量含まれるチュアブルの製剤がございます。こちらについても、用法及び用量、効能・効果も錠剤と同じでございます。調査会の審議結果として有用性が認められるものとして、部会へ報告して差し支えないとされました。

動物用医薬品に関しては以上です。次に水産薬関係について報告させていただきます。

【事務局】水産用医薬品調査会関係について、水産安全室から御報告させていただきます。

赤のNo.11-2の資料をご覧ください。今回御報告しますものは、水産用フジペニン 40、同 20、同 P、フジペニン原末というもので、トビシリンを主成分とする製剤です。それぞれ濃度違いの製剤、及び製剤原料ということで、合わせて御報告させていただきます。申請者は、セラケム株式会社です。

成分及び分量は、そこに書いてありますとおり水産用フジペニン 40、同 20、同 P については、それぞれトビシリン原末を 40 万単位、20 万単位、20 万単位含むものです。成分のトビシリンですが、ベンジルペニシリンのプロドラックということで、それぞれベンジルペニシリンナトリウムとしての相当量を記載してあります。フジペニン原末についてはトビシリンとなっております。

用法及び用量ですが、水産用フジペニン 40、同 20、同 P については、魚体重 1 kg 当たり、1 日量トビシリンとして下記の量を飼料に均一に混ぜて 5 日間投与する。スズキ目魚類：10 万単位となっております。フジペニン原末については、製剤原料となっております。

効能又は効果ですが、水産用フジペニン 40、同 20、同 P については、ベンジルペニシリン感受性菌に起因する下記疾病魚類の死亡率の低下。スズキ目魚類：レンサ球菌症となっております。フジペニン原末については、製剤原料となっております。

本年 1 月 28 日に開催された水産用医薬品調査会の審議結果ですが、これら 4 製剤については、所定の審査を終了したのものとして、有効性及び安全性に関する評価に基づき、有用性が認められるものとして、動物用医薬品等部会に報告して差し支えないという審議結果をいただいております。

以上です。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

ただいま動物用医薬品再評価調査会関係と水産用医薬品調査会からの報告をいただきましたが、何か御質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、了承していただいたことといたします。

【事務局】ありがとうございました。

(6) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

【赤堀部会長】休憩を取りまして約 2 時間たっておりますが、あと少しですので続けてさせていただきますと思います。報告事項では (5) になっておりますが、議事録では 6 番

になると思いますけれども、動物用医薬品の諮問・承認事項についてお願いいたします。

【事務局】 それでは、当日配付資料のNo.16をご覧ください。前回の部会から本部会までの間に諮問させていただいたもの、それから、承認させていただいたものの御報告でございます。

まず諮問状況でございますが、本日御審議していただいたものでございます。デュラミューン MX 5、6、8、それから5のFDAH、6のFDAH、8のFDAHということで、昨日付、2月26日付でそれぞれ諮問させていただいております。

それから、ポーシリス Begonia I DAL-10、50 についても昨日諮問させていただいております。

それから、サーコバックも昨日諮問させていただいております。

それから、メタカム 0.05% 経口懸濁液猫も昨日付で諮問させていただいております。以上が諮問状況でございます。

それから、承認状況でございますが、まずポーシリス STREPSUIS 「IV」と数字のついていないものでございますが、スプレプトコッカスのワクチンですが、昨年11月28日に御審議していただいたものでございます。ことしの1月18日に承認させていただいております。

それから、インゲルバック サーコフレックス、これも前回の11月28日に御審議していただいて、1月18日に承認でございます。

それから、ポーシリス Begonia DF-10 と 50 は、昨年6月15日に御審議していただきまして、1月18日に承認になっております。これはワクチン関係でございます。

今度は一般薬関係でございますが、カルトロフェン・ベット注射液、これは昨年9月13日に御審議いただきまして、昨年12月25日に承認になっております。

その裏でございますが、今度はベトメディン 1.25mg、2.5mg、5mg、これは昨年9月10日に御審議いただいているものですが、御審議の際は、ベトメディンチュアブルということでチュアブルが入っていましたが、その後、チュアブルを除いた形で、最終的にはベトメディンという形で承認になっております。ことしの1月21日付で承認でございます。

それから、ちょっと古くなりますが、フォーベット 50 注射液、これは平成18年8月22日に御審議いただきまして、ことしの2月7日に承認になっているものでございます。

それから、メカナム2%注射液、これも平成18年2月22日に御審議いただきまして、

ことしの2月7日に承認になっております。

それから、水産薬関係になりますが、今度はノルバックス 類結/レンサ Oil でございます。昨年の6月15日に御審議いただきまして、1月18日に承認でございます。

それから、エキット、これはエキノコッカスの体外診断薬ですが、昨年11月28日に御報告させていただいたものでございます。12月26日に承認でございます。

それから最後ですが、抗菌関係ですが、エクセネル注でございます。昨年の11月28日に御報告させていただいて、12月28日に承認になっているものでございます。

以上でございます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

ただいま説明いただきましたけれども、先生方で何か特段の御質問等ございますでしょうか。

特になさいますので、御了承いただいたものといたします。

以上で報告事項を終わります。

III) そ の 他

(1) 人用医薬品を伴侶動物用へ転用する場合の添付資料について

【赤堀部会長】続きまして、その他に入らせていただきます。

1番目ですが、人用医薬品を伴侶動物用へ転用する場合の添付資料について、これは前回少し御説明いただいたと思いますので、5分程度で御説明いただけますでしょうか。事務局の方、よろしく願いいたします。

【事務局】それでは、畜水産安全管理課から御説明させていただきます。黒の当日配付資料のNo.17をご覧ください。

簡単に申しますと、人用の医薬品を伴侶動物用医薬品として承認申請する際に、その承認申請資料の中の毒性試験の資料の添付を不要とするというものでございます。その背景としては、伴侶動物の診療というのは人用医薬品が多く使用されていますが、この行為は違法ではないものの、獣医師の個人的な知見や経験に基づくものでして、その医薬品の有効性及び安全性の確保のために規制を行う薬事法の目的には沿っていないということ。

あと人用医薬品による副作用は農林水産大臣への報告義務はないことから、その副作用情報の迅速な提供とか、あと必要な改善措置の実施等がなされなくて、被害が拡大するこ

とも懸念されます。

また、人用の抗菌性物質を使用することによって生じる薬剤耐性菌が人の医療に悪影響を及ぼすことも懸念されております。

一方、人用医薬品が動物用医薬品として承認申請されない。その背景には、その医薬品の開発に要する開発費用が大きいこと、あと伴侶動物の市場規模は人に比べて小さいこと、そういうことから承認申請されないということがございます。

以上の状況を踏まえて、伴侶動物に有用な医薬品の承認及び使用を推進するために、承認申請書の添付資料を作成する上において試験の重複をなくそう。そうすることによって医薬品の開発費を低減することを目指しまして、人用医薬品として承認されているものと同じ成分、組成、剤型及び用法の医薬品を伴侶動物用医薬品として承認申請する場合にあっては、毒性試験の資料は添付不要とし、薬理試験等についても使用対象動物に係る資料のみの添付とするということでございます。

なお、伴侶動物ではなくて食用動物の方に申請する場合には、食品安全委員会へ諮問する必要がございますので、その場合には毒性データを提供する必要がございます。そういうことから、添付資料の省略は困難と考えております。

ページ番号1番のところをご覧ください。現在、必要な資料は表1つにまとめてございますが、1の①のところでは今後表を分けることを考えております。別表第三で食用動物に用いる動物用医薬品、別表第四で伴侶動物に用いる動物用医薬品、別表第五で医療機器の添付資料、別紙2で体外診断用医薬品。この表においてそれぞれ必要な添付資料を示すことを考えております。

一番変わるところが、ページ番号8ページ目をご覧ください。別表第四ということで、伴侶動物に用いる動物用医薬品等の承認申請時に添付することを必要としない資料として示してございます。変更部分については赤で示してあります。

1つ目は、医薬品等の区分の2の資料区分の6、7、8及び11で、ここの部分を添付不要ということで×としてあります。その理由としては、人用医薬品の承認審査において毒性試験及び一般薬理試験は既に実施されていることから、それらの資料の添付を省略するということでございます。

さらに、その医薬品等の区分の2の資料区分の10と12で赤丸としてございます。この部分については、使用対象動物のみの試験を添付する。その理由としては、人用医薬品の承認審査においては効力試験及び吸収等試験は既に実施されていることから、それらの

資料の添付を省略して、使用対象動物の試験だけを求めることとしております。

なお、こちらの医薬品等の区分2に相当する医薬品については、再審査期間はやはり6年とすることを考えております。こちらは人用では承認されておりましたが、動物における臨床データは十分そろっていないことから、従来と同様の扱いとすることを考えております。

さらに医薬品等の区分3の部分について、資料区分6、7、8を△としてございます。こちらは動物用として既に承認されているものが、医薬品等の区分の2の部分の動物用医薬品であり、新たな用法が人用として承認されていない場合には、毒性試験資料が必要となるために△としております。

さらに別表第4が適用される医薬品の対象動物については、犬、猫及び食品安全委員会が食料に供しない動物として認めた動物ということを考えております。この部分については食品安全委員会の方に、「食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないとき」ということで意見照会したところ、動物用医薬品等のうち食用に供しない動物である犬及び猫のみを対象とするものの承認、再審査又は再評価を行う場合には、食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないという回答をいただいております。それで犬、猫及び食品安全委員会が必要でないと認めた動物ということにしてございます。

以上、簡単に御説明させていただきました。よろしく願いいたします。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

委員の先生方で御質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、それでは御了承いただいたことといたします。

【事務局】ありがとうございました。

(2) 動物用医薬品等の副作用報告について

【赤堀部会長】続きまして、その他の②ですけれども、動物用医薬品等の副作用報告についてです。これは事前に先生方は目を通しておられると思いますから、簡単に説明していただけますでしょうか。

【事務局】それでは、赤の12番の資料をお手元に御用意ください。薬事法に基づいて毎年度、農林水産大臣あてに報告された動物用医薬品等の副作用について、こちらの審議会に報告することが定められております。今回は平成18年度の内容について報告させてい

たきます。

1 ページ目をお開きください。副作用報告の概要について示させていただきました。18 年度の報告総数は 247 件でありまして、このうち獣医師からの報告が 99 件、業者からの報告が 148 件でございました。こちらは図 1 に示させていただきます。

製剤別では、生物学的製剤が全体のおよそ 7 割を占めております。図 2 に示させていただきましたが、生物学的製剤で 71.3% となっております。2 ページ目の図 5 をご覧いただきたいのですが、発現動物別では犬がおよそ 7 割を占めております。続いて、猫がおよそ 2 割、牛が 1 割となっております。生物学的製剤の 1 製剤当たりの報告数も複数となっておりますし、この傾向は獣医師等への報告が義務づけられた平成 15 年度からの変化はございません。

2 ページ目で、副作用の症例と転帰については、下の図の 6 と 7 に示させていただきました。重篤化した場合に 8 割が死に至っておりますが、愛玩動物においては重篤化した場合、飼育者から直接当所へ相談されるケースも幾つかございました。

続きまして 3 ページ目に移らせていただきます。副作用報告の主成分・一般的名称別における発生状況及び対応状況等についてでございます。

(1) 番のところで生物学的製剤で幾つか挙げさせていただきましたが、このうち右側に①から④まで数値をつけさせていただきましたものが、100 万頭当たりの副作用発生頭数の多いものでございます。これらについて、3 ページ目から 4 ページにかけて個々に詳細を示しました。現状としては、特に緊急に対応すべき事項はないと考えられました。

続きまして、4 ページの (2) 番の一般医薬品関係でございます。そちらに 3 成分挙げておりますが、このうち 100 万頭当たりの副作用発生頭数として多いかなと見られるものがプラジクアンテルでございます。これについても現状では緊急に対応すべき事項ではないと考えられましたが、今後とも情報の収集に努めたいと考えております。

続きまして、5 ページ目ですが、(3) 番の抗菌性物質製剤等です。こちらはエンロフロキサシン、パモ酸ピランテル及びイベルメクチン (配合剤) が挙げられおります。エンロフロキサシンについて 100 万頭当たりの副作用発生頭数がやや多いというふうに見られました。エンロフロキサシンに関しては、現在、業者に意見照会中でありまして、詳細が明らかになりましたら、調査会及び部会等に報告したいと思っております。

以上、生物学的製剤、一般医薬品、抗菌性物質などについて、現状では副作用報告について見た限りでは緊急に対応すべき事項はないと考えられましたが、今後とも情報の収集

に努めることとしたいということで、調査会で了承を得ております。

参考として、次のページに参考1「副作用情報の取扱い」体制の変更について添付させていただきます。従来の副作用情報の取り扱いは、平成14年度の再評価調査会で了承されたものでしたが、その後、副作用関係の業務に関する扱いが、農林水産省本省から動物医薬品検査所に移管されたこと、それから、家畜の飼養頭数などの変化がございましたので、それに見合わせた改正を行いまして、参考1に示した体制の変更についても、前回の2月7日の再評価調査会において了承されました。

以上でございます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、何か先生方からの御質問等はございますでしょうか。お願いします。

【中川委員】それぞれの商品名、販売会社等が書かれているのですが、ジステンパーに関してはメーカーが書かれていないし、商品名が書かれていません。これは何か意図があるんでしょうか。

【事務局】申しわけございません、どちらの。

【中川委員】今の報告で2番目です。狂犬病の不活化ワクチンの次に、ジステンパー・犬アデノウイルスの混合ワクチンのことが報告で書かれているんですが、それ以外の医薬品については具体的にどこだということはわかるんですけども、これだけはわからないようになっているんですね。

【事務局】混合ワクチンの具体的な製剤名でございますか。

【中川委員】商品名とか製剤名。そのほかには全部書かれていますね。

【事務局】この②番のジステンパー・犬アデノウイルス（2型）感染症・犬パラインフルエンザ・犬パルボウイルス感染症混合生ワクチンですが、該当する製剤は4製剤ございます。

【中川委員】質問の意図は、エンロフロキサシンであれば、バイトリルと具体的に商品名もドーズも出てきていますよね。ですから、これだけが書かれていないのは何か意図がありますかという質問です。

【事務局】特に意図はございませんが、今後は具体的な名称を記載して報告としてまとめさせていただきます。

【〇〇委員】もし情報として出していただけるんだったら、その方がリスク管理がやりやすいと思います。

【事務局】わかりました。そのように対応したいと思います。

【所 長】家畜衛生週報とか動物用医薬品検査所ホームページには商品名も含めて掲載してございますので、そちらの方も参考にさせていただければと思います。

【赤堀部会長】それでは、今後、中川先生の御指摘に対応するというところでよろしく願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。

特にないようですので、ただいまの御報告を了承したものといたします。ありがとうございました。

【事務局】ありがとうございました。

(3) 生物由来製品の感染症定期報告について

【赤堀部会長】その他の最後になりますけれども、③で生物由来製品の感染症定期報告について、事務局からお願いいたします。

【事務局】当日配付資料の黒のNo.18、1枚紙を御用意ください。

こちらは薬事法第 68 条の 8 に基づくものでございます。生物由来製品の製造販売業者は、その生物由来製品について、承認を受けた製品もしくは原材料による感染症に関する最新の知見に基づいて製品を評価して、定期的に農林水産大臣に報告しなければならないということになっております。また、その報告状況につきましては、農林水産大臣は薬事・食品衛生審議会に報告するということが薬事法で定められております。

こちらの1枚紙は、平成 19 年 1 月から 12 月に報告があったものを一覧表にしたものでございます。右端に「感染症報告」という欄がありましては、こちらは「なし」というふうにすべてとなっております。以上で、感染症の報告というものはございませんでした。

以上でございます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

何か特段の御質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、了承したものとさせていただきます。

【事務局】ありがとうございました。

【赤堀部会長】それでは、本日の審議事項、報告事項、その他、これで終わりですが、事務局で何か報告事項、その他でございますか。

お願いします。

【事務局】冒頭の挨拶で言うのを忘れました。遅くなって申しわけございません。12月に事務局、審査調整課の人の異動がございましたので紹介させていただきます。

12月1日付で、一般薬係長の永田が食品安全委員会事務局に転出しました。その後任で、露木が審査調整課の一般薬係長として来ております。あわせて、一般薬関係の補佐的などというか、もっと上の方でということで動物用医薬品専門官の荻野も12月から来ておりますので、紹介したいと思います。きょうは発言の機会がございましたが、また今後ともよろしく申し上げます。

【赤堀部会長】御丁寧にありがとうございました。

そのほか、特に事務局は特にありませんでしょうか。

【事務局】特にございません。

【赤堀部会長】それでは、以上で本日の議事は終了しました。

最後になりましたけれども、次回の開催日を決めておかなければなりません、事務局から事前に調整していただいておりますが、何か報告ございますでしょうか。

【事務局】事前の御連絡をいただき、どうもありがとうございました。

委員の皆様から御連絡いただいた結果をまとめましたところ、部会長の御出席が可能であり最も多くの委員が出席可能な日としまして、平成20年6月13日金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が、いかがでしょうか。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

事前に日程調整していただいて、最も多くの先生方が集まれる日ということですので、この日にさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、次回の開催予定は平成20年6月13日金曜日の午後といたします。これは2時からでも構いませんか。いつも1時間ちょっとぐらい延長しておりますが。

【事務局】審議事項に応じて時間を変えることもあるかと思いますので、その際はなるべく早めに連絡させていただきます。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

それでは、本日は予定時間を大幅に遅れてしまいまして、進行の不便を申し訳ないとおわび申し上げたいと思います。

本日は、どうもありがとうございました。

【事務局】申し訳ございません、1点だけ追加がございます。前回11月28日に開催しま

した部会の議事録を封筒に入れて先生方の机の上に置かせていただきました。御一読いただきまして、御意見等ございましたら、期日が示されておりますので、お手数ですがそれを事務局あてに御連絡いただければと思います。よろしく願いいたします。

【赤堀部会長】ありがとうございました。

委員の先生方、よろしく願いいたします。

5. 閉 会

【赤堀部会長】それでは、これで本日の部会を終了します。