

平成22年7月2日

於・農林水産省動物医薬品検査所

動物用医薬品等部会議事録

農林水産省

出席者名簿

委 員

○明石 博臣
小川 和夫
東洋 彰宏
中込 和哉
濱岡 隆文
福安 瞳昭
吉川 泰弘

◎赤堀 文昭
合田 幸広
中川 秀樹
西川 秋佳
廣野 育生
山田 章雄
和田 恭則

◎ : 部会長、○ : 部会長代理

畜水産安全管理課

能田 健 : 課長補佐 (薬事審査管理班担当)

動物医薬品検査所

牧江 弘孝 : 所長
中村 成幸 : 検査第一部長
濱本 修一 : 検査第二部長
角田 隆則 : 企画連絡室長
江口 郁 : 審査調整課長
岩本 聖子 : 技術指導課長

ほか

目 次

1. 開 会	1
2. 事務局からの報告	1
3. 委員出欠状況報告	1
4. 動物医薬品検査所長挨拶	1
5. 配布資料の確認等	3
6. 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	
<動物用一般医薬品調査会関係>	
① マストラック (共立製薬株式会社)	5
② オンシオール 2%注射液 (ノバルティスアニマルヘルス株式会社)	23
(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について	31
II) 報告事項	
(1) 動物用医薬品の承認の可否について	
<動物用生物学的製剤調査会関係>	
① アビプロ S E (株式会社ゲン・コーポレーション)	32
(2) 動物用医薬品の承認事項変更承認の可否について	
<水産用医薬品調査会関係>	
① ノルバックス 類結/レンサ Oil (株式会社インターベット)	33
(3) 動物用医薬品の諮問・承認状況について	34
(4) 生物由来製品の感染症定期報告について	36

III) その他

① 動物用医薬品の製造販売承認申請時に添付する概要書の 作成要領案について	37
② 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン(案)について	39
7. 次回会議日程について	41
8. 閉会	42

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。

開会に当たりまして、まず事務局から幾つかの報告事項があると思いますので、お願いいたします。

2. 事務局からの報告

○事務局 4月からこちらの企画連絡室長を務めています。よろしくお願いいいたします。

委員の方に異動がございましたので、御紹介したいと思います。まず、井上達先生、それから村上洋介先生が御退官され、委員を辞職されております。御後任としまして、それぞれ国立医薬品衛生研究所安全性生物試験研究センター長の西川秋佳先生。それから、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所長の濱岡隆文先生に御就任いただいております。よろしくお願いいいたします。また、寺脇康文委員が退任されまして、日本薬剤師会常務理事の東洋彰宏先生に替わられております。また、前田昌子委員から、一身上の御都合ということで、辞任届けが提出されております。御後任としまして、帝京大学薬学部の中込和哉教授に御就任いただいております。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

3. 委員出欠状況報告

○赤堀部会長 それでは、本日の出欠状況につきまして事務局から報告いただいておりまして、熊谷委員、下田委員、田村委員及び山口委員から御欠席との御連絡をいただいております。

あと、本日出席予定であります合田委員、西川委員からは、少し遅れるという御連絡をいただいておりますが、現在御出席の先生方、合計 12 名でありますので、部会が成立する定足数に達しているということで、部会を開催させていただきたいと思います。

4. 動物医薬品検査所長挨拶

○赤堀部会長 初めに、動物医薬品検査所長からご挨拶いただけますでしょうか。

○動物医薬品検査所長 動物用医薬品検査所長でございます。本日は梅雨空のうつとうしい状

況です。またお忙しい中におきましてこちらに来ていただきまして、ありがとうございます。先回の会議が3月の2日ということで、ちょうど4カ月経った状況でございますが、その間、4月の異動、あるいはまさに4月20日から宮崎県において口蹄疫の発生が確認されたということで、疫学的にはそれ以前から発生していたのではないかという情報もありますが、4月20日以降、国を挙げて、全国の都道府県、国の関係機関、あるいは最後には大学の先生方にも出かけていただいて、6月の24日に擬似患畜、発生農場における牛、豚の処分が終了し、6月30日にはワクチンを接種した動物につきましても処分が終わったということで、ようやく今後の対応において明るい兆しが見えてきたのではないかなと思います。

実際に、きょう、2日にも都城市の移動制限、出荷制限が解禁されたという状況もあります。逐次清浄確認の検査が終われば、また元に復帰するだろうという方向性は見えております。まだ、安心してはいけないのですが、引き続き警戒を緩めることなく、清浄化に向けた努力を続けていかなければいけないと思っております。

このような中で5月にパリでOIEの総会が開催されました。例年の会議です。そこの中で、3月にもお知らせしたように、動物衛生研究所と動物用医薬品検査所が合同でコラボレーティング・センターの認定について申請しておりましたが、これが承認されました。この協力分野は、アジアにおける動物疾病の診断と防疫、及びそれに関連する動物用医薬品の評価というもので、これから国際的な協力が始まろうとしております。

また、先月の23日～25日にかけて、パリのOIE本部で世界中のコラボレーティング・センターあるいはリファレンスセンターの関係者が集まって、全体の状況を確認し、また、今後も協力しながらやりましょうという打ち合わせが行われました。

動物衛生研究所の坂本研究管理監が両所の代表だったのですが、先ほどの口蹄疫の防疫対応状況のために参加できなかつたので、私が代理ということで行ってまいりました。200名以上の世界中の機関の方が駆けつけて、日本のリファレンスセンターの方、コラボレーティング・センターの方を含めて皆さんが勢ぞろいしたということで、国内の協力関係も含めて今後やっていかなくてはいけないのだなということを改めて認識しました。

また、その直後、24日の木曜日及び25日の金曜日にVICHの第4回の公開会議が、同じパリのOIE本部において開かれました。その前後には24回目のVICH運営委員会も開かれておりまして、今後の動物用医薬品のインターナショナルなハーモナイゼーションが、日本、ヨーロッパ、アメリカあるいはそれに賛同するオーストラリア、ニュージーランド、カナダという参加しているメンバー国だけではなくて、その成果をもう少し広めようということで、グローバルなアウトリーチという言葉で普及活動をしていくこうという目論見が話し合われてございます。

その前宣伝の場としてVICHの公開会議を開いたのですが、OIEのリファレンスラボ、コラボレーティング・センターの会議出席者も少し残っていました。そういう関係で、今までVICHに接していないかった国々の人たちにも私たちのVICH活動を理解していただくという場でし

た。発展途上国、新興国の VICH への期待感はかなり大きいのだろうということを感じました。

ただ、ストレートに VICH 活動に入るというのもまだ時間もかかりますし、それぞれの技術的なレベルの違いもございますので、少しずつ理解していただきながら、また必要な情報交換もしなければいけないという認識をしてまいりました。

そのような中で、VICH を含めて、いろんな国際業務が動物用医薬品検査所で今後増えていくものと思っております。

また、きょうの審議項目 2 品目、それと製剤基準の報告事項が幾つかございます。また、現在こちらでガイドライン化したいと考えているものもございますので、引き続きよろしく御審議いただきたいと思います。

以上、簡単でございますが、挨拶とさせていただきます。またよろしくお願ひします。

○赤堀部会長 どうもありがとうございました。

5. 配布資料の確認等

○赤堀部会長 続きまして、事務局から本日の配布資料の確認と、薬事分科会審議参加規程に係る申請資料の作成関与者と利益相反に関する報告をお願いしたいと思います。

○事務局 それでは、配布資料を確認させていただきます。お手元に「配布資料一覧」と書かれた一枚紙がございますので、それに従いまして説明をさせていただきます。

まず、当日配布資料がございます。いずれも黒の字で番号を振ってございます。No.7 「動物用医薬品の諮問・承認状況について」。No.8 「競合品目・競合企業及び申請資料作成関与委員について」。No.9、議事次第、出欠表、座席表、カレンダー。No.10 「後発動物用医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン（案）」。No.11 「生物由来製品の感染症定期報告について」。No.12 「委員からの意見等」でございます。

また、事前に送付した資料につきましては、No.1～No.6まで、いずれも赤い字で示させていただいております。

以上、簡単ですが、資料について御説明させていただきまして、もし御不足のもの等ございましたら、挙手いただければすぐに御準備させていただきますが、いかがでございましょうか。

○赤堀部会長 いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、お願ひいたします。

○事務局 ありがとうございます。

続きまして、本日の審議事項に関する競合品目・競合企業リスト並びに基準の改正等により影響を受ける企業について、説明させていただきます。資料 No.8 となりますので、お手元に御用意いただけますでしょうか。

それでは、資料 No.8 の 1 ページをお開きいただければと思います。まず、御審議いただく品目の 1 番目ですが、申請品目マストラック、申請者名共立製薬株式会社でございます。競合品目は該当なしということでございます。競合品目を選定しなかった理由につきましては、予定している効能又は効果が「分娩直後の乳房炎発生率の低減」であり、薬理作用が「乳腺における自然免疫の活性化作用・抗菌作用により乾乳直後に感染した細菌等を抑える結果、分娩直後に生じる乳房炎を抑える作用」を示す。また、有効成分（ラクトフェリン）を主剤とする既存の製剤は、市販されていない。以上のことから、申請品目と類似の効能又は効果、薬理作用、組成及び化学構造式等の類似性、構造及び原理、使用目的、性能等を有する競合品目を選定しなかったということでございます。

続きまして、審議品目の 2 点目に移りたいと思います。2 ページをお開きください。申請品目オンシオール 2% 注射液、申請者名ノバルティスアニマルヘルス株式会社でございます。競合品目としては、下にございますとおり、3 点挙げられてございます。1 点目、メタカム 0.5% 注射液。2 点目、リマダイル注射液。3 点目、ケトフェン注 1% ということでございます。これらの競合品目を選定した理由につきましては、申請品目と同種の非ステロイド性抗炎症剤のうち、犬または猫において同一あるいは類似の効能・効果を有する品目の売上高上位 3 品目を選定したということでございます。

個別の審議につきましては、以上でございます。

続きまして、3 ページをお開きください。動物用生物学的製剤基準の一部改正により影響を受けております企業リストとして、これらのものを挙げさせていただいております。選定した理由ですが、いずれも改正の対象となる製剤であるためということでございます。

競合品目、競合企業並びに基準の改正等により影響を受ける企業に関しては、以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

それでは、競合品目、競合企業について、何か先生方の方で、事務局の説明に対しまして御質問等ございますでしょうか。

特にないようですので、競合品目、競合企業については御了解いただいたということにさせていただきたいと思います。

したがいまして、これに基づきまして、委員から申し出のあった状況について、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。

各委員の先生方からの申し出状況について御説明させていただきます。先般御提出いただきました利益相反に関する報告を取りまとめました結果、本日の審議事項の 2 番目、オンシオール 2% 注射液について、廣野先生が議決のみ御参加できませんので、御報告を申し上げます。

他に、審議に参加できないあるいは議決に加われない委員はいらっしゃいませんでした。

事務局からは以上です。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

6. 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

<動物用一般医薬品調査会関係>

① マストラック（共立製薬株式会社）

○赤堀部会長 それでは、審議事項に入らせていただきたいと思います。最初に（1）になりますが、「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。

それでは、まず第1番目の①の動物用一般医薬品調査会関係です。マストラックの製造承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否についてですが、本件は平成21年12月4日開催の本部会で継続審議となったものであります。継続審議ですので、事務局から、経緯も含めて御報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、事前に配布させていただきました赤でNo.1と書かれた資料を御用意ください。

最後から4番目の「申請書」と書かれたタグのところをご覧ください。本剤は、共立製薬株式会社より製造販売承認申請されましたマストラックでございます。牛の乳汁中に含まれるラクトフェリンを主剤としたものであり、用法・用量については、マストラック乾燥品を、マストラック用溶解用液または日局の「注射用水」を用いて溶解し、溶解後直ちに1分房当たり10mL、ラクトフェリンとして200mgを乾乳後7日～14日の乳房内に注入します。溶解用液に日局「注射用水」を用いる場合には、1分房当たり10mLで溶解するとされております。

効能・効果につきましては、分娩直後の乳房炎発生率の低減とされております。

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。本製剤は、平成17年10月13日～平成21年10月16日までに開催された合計7回の動物用一般医薬品調査会、平成19年11月6日に開催された動物用医薬品残留問題調査会、平成21年12月4日の動物用医薬品等部会において御審議いただきまして、継続審議となったものでございます。

それでは、前回いただきました御指摘に対する申請者からの回答につきまして、御説明いたします。次の「部会審議結果回答書」と書かれた一番先頭のタグをお聞きください。指摘事項としては、3点いたしました。まず、この回答の1ページでございますが、指摘事項（1）「本剤の製造工程において、病原性のあるウイルスの迷入等に関して安全性が確

保されていることを説明すること。説明できない場合は、安全であることを証明する資料を添付すること」とのこととございました。

これに対しまして、申請者からの回答でございますが、まず牛の乳汁から他の牛に伝搬することが報告されており、感染リスクが高いウイルスと、乳汁中からの分離が報告されではおりますが、乳汁を介しては他の牛への伝搬は確認されておらず、感染リスクが低いウイルスと、この2点に分けまして、それぞれ対策及びリスクの評価を行っております。

まず、1ページの下の①のところをご覧ください。感染リスクが高いウイルスとしまして、牛白血病ウイルス（BLV）について考察をしております。

この結果、BLVにつきましては、その製造工程でポアサイズ $0.22\text{ }\mu\text{m}$ のろ過膜によるろ過工程がございます。このろ過工程によりまして、BLV が感染したリンパ球は完全に除去される。また、BLV 本体につきましても、 $72^{\circ}\text{C}15$ 秒の加熱殺菌で失活することが知られておりまして、ラクトフェリンの製造工程中の $72^{\circ}\text{C}15$ 秒の加熱殺菌で不活化されるという回答を受けております。

次に、2ページをめくっていただきまして、2点目のこのカテゴリーのウイルスとしまして、口蹄疫ウイルス（FMDV）を挙げております。まず、この原材料として使用する牛乳汁につきましては、FMDV の感染がない牛から搾乳しているということでございます。これにつきましては、別添1のタグの——2つあるのですが——下の方の別添1のタグにそのような証明書を添付しております。

また、本ウイルスにつきましても、pH 6 で2分間で不活化されるとのことでございますが、この製造工程中に酸性域（pH 6 未満、1時間）での工程があるとのことから、こちらの方で仮にウイルスが迷入したとしても、不活化されると考えているということでございました。

次に、感染リスクが低いウイルスのところでございますが、同じページの次の項でブルータングウイルスをまず挙げております。こちらにつきましては、酸性域に弱いということですので、FMDV と同じように pH 6 未満 1 分間の処理で失活するということから、工程中に迷入していたとしても、完全に失活が可能であるとの回答でございます。

次に、牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）でございます。こちらは凍結乾燥によって大部分が失活されることが知られておるところでございますが、このマストラックの乾燥品も、製造工程中に凍結乾燥の工程がございます。詳しくは申請書の別紙1に製造工程がございますが、その凍結乾燥によって BVDV の失活がなされるということでした。

次に、牛伝染性鼻気管炎ウイルスと牛パルボウイルスが挙げられております。こちらに関しましては、特に失活させる工程というのは見受けられなかつたのでございますが、今まで開発に用いました製剤とかその原料でありますラクトフェリンにつきまして迷入ウイルスの否定試験を行った結果、今までに迷入は認められていないとの報告を受けております。こちらのことから、感染リスクも含めて御評価をいただければと考えております。

次に、1枚めくっていただきまして4ページをお開きください。指摘事項（2）としまし

て、「本剤の初期における効能及び効果を確認するために実施された臨床試験において、その有効性が認められなかつたことから、同じ臨床試験データを用いて、有意な結果が出る統計手法を求め、有意差があり有効であるとしたことの妥当性、およびそこから当初の臨床試験目的（帰無仮説から有効性の判定）とは異なつた結論を導き出した（異なつた効能及び効果に対して有効性があると判断したこと）臨床試験のあり方、進め方、結論の導き方に対する貴社の見解を説明すること」とのことございました。

こちらに関しましては、回答として、この臨床試験を設計しました当初、乳房炎に関するガイドラインといった知見が得られていなかつたことから、いわば手探り状態で始めたということとか、その後の審査上の経緯に関するようなことが回答されておりますが、こちらに関しましては、申請者の見解に関することでございますので、今回、申請者本人にこちらに来ていただきまして、実際に直接回答してきたその考え方をお聞きすることができると思ひますので、後ほどお伺いできればと思ひます。

次に、1枚めくっていただきまして、7ページをお開きください。指摘事項（3）としまして、「概要の4の新たな有効性評価の解析方法により、臨床試験の農場ごとの有効性を解析すること」とのことございました。こちらに関しまして、申請者の回答でございますが、1枚めくっていただきまして、9ページの表1のところに、その指摘事項に答えた評価結果といたしまして、表形式で回答がなされております。

申請者の見解ですと、施設を分けてしましますと、症例数の不足といったことで統計解析がかなり厳しいものになるというお話ではございましたが、とりあえず解析を行っておりまして、施設1で投与前の状態が正常なものに関しまして、異常分房の率でございますが、対照群が26.5%に対して本剤投与群が17.8%。有効率としては32.8%で、事前に決めました有効性判断をクリアすることができませんでした。また、この異常分房の率に関しましても、対照群と比較して本剤投与群が統計的に有意に勝っているという結果は得られておりませんでした。

一方、施設2の投与前の区分が異常のものに関しましても、有効性の面では基準をクリアしてはいるのですが、異常分房の率を比較しましたところ、統計的に有意な差は得られなかつたという結果が得られております。こちらも、考察といたしましては、やはり症例数が不足して統計解析が困難であったことが挙げられておりました。

回答といたしましては以上のようなことになるかと思ひますが、先ほど申しましたように、指摘事項（2）に関しましては、製造販売業者からの説明も必要と考えましたので、業者を待機させております。回答につきまして御不明な点がございましたら、業者に直接お聞きいただくこともできますので、よろしくお願ひいたします。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。それでは、ただいま事務局から御説明いただきましたが、この御説明の中で何か先生の方で御質問、御意見等ございますでしょうか。

臨床試験のあり方については、申請者が待機しておられるということで、後でまたお話を伺うことにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、申請者の方に入っていただいてよろしいでしょうか。お願いいいたします。

[申請者入室]

○赤堀部会長 どうぞお座りください。きょうは遠路はるばる御足労いただきまして、ありがとうございました。

この部会での申請者側に対する質問等につきましては、既に御存じのことだと思いますが、あまり例がございません。その中で、今回、特に臨床試験のあり方につきまして申請者側のお考えを伺って、その上で御質問させていただきたいと思います。臨床試験のあり方については、何を明らかにする試験なのか、いわゆる臨床試験の仮説を明確にしておくことの必要性です。それから、どのような（試験）方法で行えば仮説を立証できるのか。例えば、投与方法であるとか用量であるとかいった事項も含め、予備試験を踏まえて、試験の方法を予め検討しておく必要性があると思います。

それから、仮説を立証する（有効性を証明する）ためには、一定の危険率で統計学的に解析されていくわけですが、用いる統計手法については、適切な手法と不適切な手法があると思うのですが、この臨床試験ではどういう統計手法が適切であるのかということ。

それから、解析に用いる統計手法は、臨床試験のプロトコールを作成する最初の段階で決めておく必要がある（データの性質に基づいて）と思うのですが、この試験では得られたデータについて、後から有意差が導き出されるいろんな統計手法を用いて検討し、有意差の検出される統計手法を用いるなど、先ず、「結論ありき」といった解析の進め方に臨床試験としてのあり方が問題でないかということから、前回の本部会では幾つかの質問が出ておりました。

それら臨床試験の細部については有効性のパラメーターを何にしたのか。そして有効性有りと判断する基準（効果判定基準）とかその根拠は一体何であるかなど。そういったもののがありますが、一言で言えば、「臨床試験のあり方」について御説明いただければと思います。

それから大変恐縮ですが、御説明の前に簡単に自己紹介していただいて、御説明願えればと思います。よろしくお願いいいたします。

○申請者 共立製薬で開発に携わっております〇〇と申します。よろしくお願いいいたします。

○申請者 同じく共立製薬の〇〇と申します。よろしくお願いいいたします。

○申請者 同じく共立製薬の〇〇と申します。よろしくお願いいいたします。

○赤堀部会長 お座りください。

それでは、よろしくお願いいいたします。

○申請者 今、御質問がありましたところについての見解を述べさせていただきます。この指摘事項（2）についてであろうと思うのですが、回答書の4ページ～6ページに示しております。この臨床試験の進め方についてなのですが、まず、初期（プロトコール作成段階での有効性評価方法、評価基準に沿って本剤を評価した場合、全施設での評価では明確な有効性が認められた反面、施設別に分けた場合には明確な有効性が見えない施設がありました。当社は、その理由として、初期の評価方法、評価基準に問題があるのかもしれないと考え、また、調査会の御指摘である本剤の有効性の有無を明確にするためには、より適切な評価方法（効果判定基準）に改めた方がよいと判断いたしました。

そこで、臨床試験について、当時の事務局の方と相談しまして、最初のデータを解析し直した評価結果及びそこから導き出せる適応症の案を調査会への回答として提出いたしまして、評価方法などを変更させていただいたという経緯がございます。

なお、この新たな有効性評価方法等への変更を判断した背景には、本剤について先行品がなく、また同種效能・効果を有する製剤の評価基準もなく、さらにワクチンのように、抗体価というような具体的な指標がなかったということもあり、そのような中で調査会の御指摘にあります、施設別に見ると明確な有効性が示されていないといった状況もございまして、初期の評価方法、評価基準に問題があったのかもしれないということをございました。

そこで、有効性を明確に示す臨床試験を再実施するというのは、このように評価基準がないという状況では、現在の評価基準ではなかなか難しいと推察いたしまして、本剤が本当にこの臨床試験で有効であったのか、なかつたのかということを明確にしなければならないという状況にありました。

また、今述べました理由以外に臨床試験を再実施しなかった理由につきましては、野外での乳房炎の発生状況に関する理由がございました。これは、施設あるいは施設内におきましても衛生管理状態とか乳房炎の発生率が施設それから集団ごとに異なるというのが現状です。また、同じ施設でも、年によって発生状況は異なるという状況がございます。そのような状況の中で、仮に衛生管理状態がいい施設などを臨床試験の実施施設とした場合、衛生管理状態が悪い施設を実施施設とした場合と比べますと、乳房炎発生率が低くなることが想定されます。

また、実際に乳房炎の発生自体が少ない施設2では、本剤による乳房炎発生率の低減効果が見かけ上低くなつたという結果もございました。そこで、これまで同様、施設別に評価することができるような臨床試験を再実施したとしても、施設別に見ても明確な有効性が得られるかどうかということが疑問でした。

一方で、本申請データとした臨床試験では、総数331分房を組み入れております、最終的には、それをトータルして統計処理することで、統計学的にも信頼性のある有効性データが得られるものと判断いたしました。

このようなことから、当社では、臨床試験を再実施いたしませんでした。この臨床試験の

進め方が妥当であったかどうかにつきましては、結果的に本剤の有効性を明確にする上で、必要であったと御理解いただきたいと考えております。

なお、申請者としましては、調査会審議の附帯事項でもあります再審査期間中に有効性評価を再実施することにつきましては、承認後速やかに、発売前には実施する予定でございます。

以上です。

○赤堀部会長 ありがとうございました。委員の先生方から御質問等ありますでしょうか。

そうすると、基本的には臨床試験を再度行っても有効性が得られるかどうかわからないので、この1回きりの臨床試験のデータでもって、何とか有効性を証明してきたということですか。

○申請者 施設別で評価するという場合には、おっしゃるとおり、有効性が確認できない可能性があるということです。先ほども申し上げましたが、施設によって発生率が低い場合には、本剤は発生を抑えるような作用機序の物質ですので、明確な有効性がその施設では見られないということがまた繰り返しになってしまふということもございますので、そういうふうな形では難しいと判断いたしました。

○赤堀部会長 そうしますと、おっしゃられるのは、今回の臨床試験のデータは、偶然に有効性があるという結果は得られたが、同じような試験を繰り返すことは不可能で、仮にできたとしても、それは有効性が得られるかどうかわからないと。そういうレベルでの臨床試験であるという御説明と受け止めてよろしいわけですか。

○申請者 まず、最初の評価基準で得られたものにつきましては、添付資料として付けさせていただきました中にございますように、有効性につきましても、安全性につきましても、その試験計画にのっとった上では有効という評価となっています。ただ、その結果をもって有効と我々も考えたのですが、その後、やはり施設別に見てどうなのかとか、実際もともとの評価方法で明確であったのかどうかという御指摘がございまして、最初に出した結果が正しかったかどうかというのを明確にするために、新たな評価基準で再度やったということでございます。

○赤堀部会長 委員の先生方、いかがでしょうか。

言い分は言い分として、私たちお聞きしなければなりませんので、それについて審議する前の段階として何か御質問等があればお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。
どうぞ。お願いいいたします。

○合田委員 複数の機関を足してやったわけですよね。nが大きくなればなるほど絶対的に、統計的にはいい方に行きやすいですよね。当然、有意に出やすいですから。ですから、そのぐらいしか効かないという見方でどう審議をするのかなという気が私はするのです。

ただ、これは他にかわりの薬がないというか、似たようなものがなくて、非劣性ができる薬ではないのですよね。だから、それだったらそういうことを前提にしかやりようがないか

なと思うのです。

ただし、追加試験をやらない理由にはならないのです。それはnが増えれば、普通ならば必ずよい方向に行くはずですよね、わずかでも有意に効くものであれば。ですから、統計的に考えたら、やらない理由にはならないかも知れないが、合わせて見たときにどうかということで判断するというのは可能なのではないかなと私は考えます。

○赤堀部会長 追加の臨床試験を行わなかったことについては、同じような結果、有効性が得られるかどうかわからないと。

○合田委員 その発言はおかしいと僕は思うのです。本当は、わずかでも効くのだったら、たくさんやれば必ずよい方に行くはずなのです。やればやるほどはっきりと差がわかってくるのだろうということなのです。だから、足してデータがよくなるということをお考えになるならば、よりたくさんやった方がいい方になるという論理の展開に本当はなるべきだろうと思うのです。説明の仕方の問題かなと私は思いましたが。

○赤堀部会長 本来、調査会で御質問して、答えていただいて審議という内容のような気もするのですが、実際に臨床試験を行って、この1回やったきりのデータで何とかしてほしいということで長い間やりとりしていたといいきさつもあることは事実だと思うのです。ただ、今合田委員からお話があったように、何で臨床試験を追加しないのかと。しない理由がやっぱりひとつ理解できないという御意見をいただいているところですが、それについて特に申請者側で何かございますか。もう一度臨床試験を繰り返しても有効性が得られるかどうかわからないからしなかったという以外に、しなかった理由は何かありますか。

○申請者 臨床試験を2カ所で実施しまして、結果はこういうことだった。施設別に見ますと、もう一カ所は効いていないという結果が出たものですから、そういう状況下において、もう一カ所設定してやろうという話も当然その過程の中では上がりました。しかし、先ほど先生おっしゃったように、その段階でトータルして有意差が出たということで、もう一カ所の設定はその段階ではしなかったという経緯はございます。2カ所合わせた形で有意差が出たということ。

○赤堀部会長 その他、いかがでしょうか。

これも調査会の段階で質問させていただいた方がよかったですのかもしれませんが、有効であるとか有効でないとかいう判断にかかわった獣医師の先生が、実際に被験薬ともう一つ、ポジティブ・コントロールを置いた群と、あるいは対照群のそれはブランクであったかとか、また、その有効性の判定は盲検法で行ったかどうか。臨床試験の進め方として、その辺はいかがですか。

○申請者 試験の内容なのですが、対照群と試験群の2群を設定しております、試験群はラクトフェリンを投与しまして、対照群の方は無投与としまして、無投与と比べて発生率が統計学的に有意に下がっているかどうかということで評価しております。

○赤堀部会長 無投与の場合、プラセボか何か使われているわけですか。

○申請者 いえ、プラセボではなくて、無処置とさせていただいています。

○赤堀部会長 何もしていなくて。

○申請者 はい。

○赤堀部会長 判断する獣医師は、これは薬を投与した群（房）と。他方はしていないという先入観が働くかしないわけではないということですね。

○申請者 そういうことでございます。これは乳房炎の難しいところでございまして、例えば水とか生理食塩水を投与しますと、逆に外部にある菌を中に押し入れてしまいまして、乳房炎の感染のきっかけをつくってしまうおそれもありますので、例えば他の生理食塩水とかP B Sとかいったものをコントロールするのが難しいといった状況もございます。それであれば、もう無処置にした場合と比べて、本剤を使った場合にどれだけ発生が抑えられているかというところで見たわけでございます。

○赤堀部会長 お願いいいたします。

○合田委員 これは同じ獣医師が判断までやられているのですか。そうすると、全くブラインドがかかっていないのです。ブラインドゼロの試験群もいいのですか。動物薬はそれでいいのだと言われたら、私はわからないのですが。

それは大丈夫かな。こういう試験は、少なくとも、獣医師さんは違う人がやらないといけないですよね。

○赤堀部会長 その辺、いかがでしょうか。投与した人と、有効であったかどうかというのを判断した獣医師は同じ獣医師だったのか、違ったかということですが。

○申請者 試験群と対照群の割りつけは無作為に行われておりますし、最終的にそれが試験群か対照群かというのは担当者の方でわかっていたと思います。ですから、完全なブラインドではありません。

○赤堀部会長 処置も判断も一人の獣医師が担当したということですね。ブラインドになっていないと。

○申請者 判断といいますか、乳房炎が発生したとか発生しないとか、スコアを記録する用紙がございまして、そこに（担当獣医師が）記録するだけで、あとは試験受託機関で集計して、対照群がどうだった、試験群がどうだったというのを最終的に分析してていたと思います。

○赤堀部会長 そのスコアをつけるというのは評価者ですね。獣医師として。

○申請者 スコアをつけるのはそうです。担当者の方です。

○赤堀部会長 出てきたデータを事務的に処理するのは別の人気がやったということですね。

○申請者 そういうことです。

○赤堀部会長 いかがでしょうか。その他、質問がなければ。

どうぞ、お願いいいたします。

○合田委員 一頭一頭の動物は、覚えているのですよね、多分、獣医師さんだったら当然わかるのですよね。どうでしょう。そこら辺がわからないので。僕が判断するのだったらわかる

ないかもしないのですが、こういうのはそこら辺にすごくよると思いますが。

多分、非常に公平に判断されているのだろうと思いますが、そのことに対して疑いの余地が残る状態なのか残らない状態なのかというのが判断には大きいですよね。特に、先ほどのデータのように、小さいナンバー（数）では有意に出ないので、合わせて出るというようなレベルであると、有意差の幅が非常に狭いですね。ですから、そういう状態のものですから、恣意的なことが少しでもかかると結果に濁りが出ますよね。だから、それをないようにしないといけないですね。

○申請者 この判断基準は、臨床型の乳房炎をまずターゲットにしておりまますので、明確な臨床症状が出ているということと、体細胞数等々については多い、少ないというのが数字で出でておりますので、ある程度客観的に評価しているのではないかと考えております。

○赤堀部会長 その他、いかがでしょうか。質問はこの程度でよろしいでしょうか。
それでは、どうもありがとうございました。遠いところ御足労かけました。

[申請者退室]

○赤堀部会長 それでは、ただいま申請者側から説明をいただきましたが、これまでのところを踏まえて御議論をお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。事務局、何かありますか。

○事務局 御審議に先立ちまして、事務局からまず今回御欠席の田村委員から今回の審議に関しまして御意見をいただいておりますので、そちらを御紹介させていただければと思います。

当日配布資料 No.12 の「委員からの意見等」をご覧ください。本日欠席の田村委員から、今回、マストラックの審議に関して御意見をいただいております。少し読ませていただきます。ラクトフェリン（LF）は乳汁中に含まれる生理活性物質で抗菌作用を示す他、免疫調整作用を示す糖たんぱくである。したがって、抗菌薬ほど強い抗菌活性があるわけではなく、免疫賦活化薬などの免疫調整作用を示すものでもない。牛の乳房炎は今なお酪農農家にとって最大の危害要因であり、経済的に農家経営を圧迫している。これまで多くのワクチン開発が試みられたがいずれも上市までに至っておらず、また抗菌薬も耐性菌の出現等の問題があり、乳房炎対策の切り札となっていない。したがって、乳房炎の治療あるいは予防に寄与できる新たな医薬品の開発が待たれている。今回のマストラックはいろいろな問題点があることを認めるが、抗菌活性が数段高いと考える抗菌薬の有効性を評価した基準に照らして、分娩後の乳房炎発生を低減したことは評価できると思われる。そこで今回は以下の附帯意見を付して、薬事分科会に上程してもよいと思われる。附帯意見は、「本剤の有効性については、再審査期間内に臨床試験等を実施して明確に示すこと」である。

なお、ウイルス等の迷入に関しては、製品の規格及び検査方法に迷入ウイルス否定試験を入れるべきであると思う。

以上のようなものでございました。

なお、今回事前に送付させていただきました資料 No. 1 でございますが、通常の部会の資料に加えまして、臨床試験のところがターゲットになっておりますので、調査会の方では資料として入れておりますが、一番末尾に臨床試験の試験報告書を特別に加えて資料を構成しておりますので、こちらの方も御審議に際して適宜御参照いただければと思います。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

もう一点、中込先生から。

○事務局 今回御出席いただいております中込先生から、事前にファックスでマストラックの申請書の規格及び検査方法について御意見をいただいております。こちらにつきましては、また改めて中込先生から御意見の御紹介をいただけると思いますが、規格及び検査方法の確認試験の項で問題があるのではないかと御意見をいただいております。こちらにつきましては、現在、事務局でも精査いたしまして、対応を検討中でございます。また御議論をいただけましたらと思います。

それと、もう一点、追加で御説明をさせていただければと思いますが、先ほど合田委員より御意見をいただきました。臨床試験の盲検に関してでございますが、現在、動物薬の臨床試験では一律に盲検ということで申請者に求めているわけではございません。もちろん、必要があればその試験のプロトコールの設計の中で盲検をかけることについて、特にやるなど言っているわけではありませんし、むしろ臨床試験の中では盲検をかけて行つてきている試験もございます。

ただ、獣医学領域の臨床現場といったところの諸般の条件から、獣医療現場の領域で、盲検をかけてプラセボを投与するといったことについてなかなか理解が得にくいというのが現状でございますし、また、いわゆる二重盲検法でございますが、患者の方の稟告とか、そういったものに関するものが動物の方ではないという事情もございますので、一律にすべて盲検を求めているといった状況ではございませんことを御説明申し上げたいと思います。

よろしくお願ひいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございました。まず、比較的わかりやすいのは中込先生の御質問で、事務局の方は申請者側から回答を得ていないので、確認試験としてこれでは不十分であるらしい、先生のお考えどおりだということを言っておりますので、これは後で対応するということでおろしいですか。

何か先生、御発言ございましたら。

○中込委員 私、初めてなもので、こんなことで口を出していいかわからなかったのですが、申請書の部分にラクトフェリンとラクトフェリンの粉末についての形状をはっきりさせる試験というのがございます。確認試験というのと純度試験というのがあって、あと定量法というものもあるのですが、確認試験というのはラクトフェリンという物質がそのものであるとい

うことを確認するための簡単な試験でございます。

それから、純度試験というのは、例えば重金属とか毒物とかが入っていてはいけないと。限度以下であるということを示すのが純度試験になるのですが、この申請書の内容をずっと見ていくとところどころ不備がございまして、確認試験足り得ないあるいは純度試験足り得ない内容の部分が見受けられたのです。ここまで上がってきながら、そもそもその申請書についてクレームをつけるのが適當なのか私もわからなかつたのですが、少し疑問な点があつたので、今回申し上げました。

○赤堀部会長 ありがとうございました。それでは、御指摘いただいたこと、確認試験、純度試験の記載を整備させるということでよろしいでしょうか。事務局。

○事務局 いただきました御意見、ごもっともかと思います。こちらの方は参考にさせていただきまして、現在、申請者と規格及び検査方法につきまして記載の整備を検討しておるところでございますので、またまとまりましたら、中込先生他関係の先生方に御提示させていただきまして、御意見等いただければと思っております。よろしくお願ひいたします。

○赤堀部会長 先生、この対応でよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、指摘事項の(1)、いかがでしょうか。迷入ウイルスについての回答なのですが。安全性が担保できていると、この回答書で理解してよろしいでしょうか。

お願ひいたします。

○明石委員 僕も田村先生の最後の御意見に賛成なので、この回答自体は僕はいいと思っているのですが、今から規格設定というのはできるのですか。この迷入ウイルス否定試験を規格の中に入れるということは。

○事務局 それにつきましては、案としましてこちらで検討させていただきまして、また少し委員の先生方に御意見をいただくということで、規格の整備は可能でございます。

○赤堀部会長 これは承認条件として加えることは可能ですか。

○事務局 そうですね。仮に御承認いただけるということであれば、そちらの整備を条件として御承認いただくといったことは可能でございます。

○赤堀部会長 わかりました。

お願ひいたします。

○山田委員 既に他の乳房内へ注入する製剤というのが世の中にいろいろ出ているのではないですか。そういうものについては、こういう試験を条件として課していないはずですね。そうすると、乳房内であっても生体内に入れるものに関しては、やはりウイルスの迷入の否定をする試験なり、製造工程中で不活化されることを担保するような試験あるいは資料の整備を今後求めるという方向にしないと、そこで整合性がなくなるような気がするのですが。

○赤堀部会長 御指摘ごもっともだと思うのですが、いかがでしょうか。事務局。

○事務局 既存の製剤とか、今後承認申請される製剤とかいったことで、必要に応じてやはり

迷入ウイルスに関する試験を検討していくことは恐らく必要であると思っております。

乳房の中に注入されるようなものだと、今まででは抗菌剤とかいったものがメインだったのかなと思うのですが、今回、主成分自体が乳汁由来ということで、生物由来であったということがひとつ大きな事柄かと思います。

当然、乳汁から移行される可能性のあるウイルスのリスクについて、今回少し検討させていただいたということですので、また、製剤によると思いますが、必要に応じてそういう検討は隨時していきたいと考えております。

○山田委員 私もこれを読んで、この程度ならば大丈夫だろうなとは思うのですが、ここでの不活化工程だと称している部分というのは、極めて激烈なものではないので、普通であれば多分スパイク試験かなんかをやって、この製造工程でこれだけ落ちますよ、したがって、迷入ウイルスの影響あるないということをやるのだと思うのですが、その辺は求めるべきかどうかというのは、この製剤についてはよくわからないのです。これだけで確実に大丈夫だと言いつけるには科学的には弱いのではないかと思うのですが。

○赤堀部会長 事務局、いかがですか。

○事務局 逆に、こちらでどれだけの安全性をお認めいただくかというところになるのかなと思うのですが、恐らく申請者側の事情としまして、もともとこのラクトフェリンが食品の添加物といったようなものから来ておりますので、原薬メーカーの方でスパイク試験といったものを、もとからあまり想定していなかつたという事情があったのかなと思います。

そういうところで、恐らく申請者としては現時点での可能な限りということで回答をしてきたのかなと考えておりますが、このことに関しましては、得られている回答でリスクに関してどういうふうに御判断をいただけるかということかと思いますが。

○赤堀部会長 今回承認する、しないにしろ、この迷入ウイルスに対する試験は条件として附帯したいという委員の先生方がほとんどだと思うので、今後、それに対応ということで、明石先生、それでよろしうございますか。

○明石委員 わかりました。

○赤堀部会長 それでは、実際にこの臨床試験に基づいて有効性があるかどうかという判断。調査会でもかなりやりとりをしていただいた結果上がってきたわけですが。

田村先生のコメントにもありますように、私もこのラクトフェリンには画期的な治療効果があると明確に判断ができるような物質では多分ないだろうという気がしますので、その有効性の証明、証拠は何ですかという質問、議論が当然出てくるだろうと思います。それ故、十分議論した上でこの結論というプロセスを取りたいと思っているのですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○合田委員 素人の質問で申し訳ないのですが、動物薬というのは保険とかかかるわけではないのですよね。保険で還付されるとかいうものがあるのですか。

○赤堀部会長 家畜診療に係る治療薬については保険適用になっていますが、新しい薬、ラクトフェリンはどうなりますか。

○事務局 直接の担当ではございませんが。家畜診療点数の対象とするかどうかというのは別に経営局で専門家の意見を聞いて審議いたしまして、入れるか入れないかというのを決めます。

○赤堀部会長 当然、動物薬として承認されれば、そこにかかると考へてよろしいですね。

○事務局 幾つか基準がございまして、一般的には診断薬、予防薬は対象外であるとされております。

○合田委員 動物を持っていらっしゃる方が、自分のお金を出してこれを投与して、それで実際的にこのぐらいのデータでそれなりの数値があるだろうからということはされるのであれば、この話は僕は問題ないと思うのです。人の方の医薬品の考え方も、一般薬の問題はそういう判断で、これは十分通すだろうと思いますが、医療用で保険を適用させるかどうかというのは、最後は税金を使っているということを考慮しますから、より厳しくする必要性があり、こういうレベルであれば、もう一回追加の試験を必ずやりなさいという方向に普通はあるかなと思います。

ですから、今の話が本当は連動していれば、ここで判断できるのだったら、いわゆる保険適用外みたいな形で通す。逆に言ったら、それでたくさん使われれば、あるところでこういう炎症の率が下がってくるというのは、やっぱり n が増えれば見えてくるので、それだったらいいのかなという、そういう道筋があれば一番いいのではないかと思うのですが。

○赤堀部会長 最後の件に関しましては、調査会でも臨床試験を承認後実施するようにという附帯決議はついておりますので、多分それは対応してくださるのではないかと思うのですが。

○合田委員 ですから、その保険のところがここで連動すると、結構難しいかなと思うのです。それがなくて最初にスタートできるのだったら、全く問題ないのだろうと思いますが。

○山田委員 田村先生の最後のところの一くだり、「再審査期間内に臨床試験等を実施して明確に示すこと」。これは私としては、承認される前にこういう臨床試験で有効性が確実に判断されなければいけないはずなのが、そこがあいまいで、再審査期間内に再び臨床試験をするという順序はやっぱり逆のような気がします。だから、もしこの附帯条件をつけるのであれば、臨床試験を先にやらせるべきだろうと思うのですが、そこは違いますでしょうか。

それから、再審査期間に有効性が判断できなければ、当然市場から消えていくわけですね。だから、再審査期間を 6 年というのを 3 年というふうにすることは可能なのでしょうか。

○赤堀部会長 再審査期間を終了して評価するときに、承認時の臨床試験の結果を否定するものではないということであれば、認められております。そのことは、承認時と同じようなレベルでの臨床試験（結果）は求められていないのです。だから、いったん承認されますと、あとは有効性を否定するデータが出されない限り、それはだめとは言えないということなの

で、判断の基準が大分違ってくるのです。先生のおっしゃられるように、附帯決議としてこれを出すのだったら、それはやっぱり最初にやっておくべきではないかという御意見も当然あろうかと思います。

どうぞ。

○事務局 先ほどの合田委員の御意見なのですが、この保険適用をするかどうかというのは、その製品の性質によって、1品目ごとに委員、専門家の意見を聞いて決めるということになっております。その際に、合田委員から出していただいたような意見があったと食料・農業・農村政策審議会にお伝えすることは私ができるので、それはさせていただきたいと思います。

○赤堀部会長 どうぞ、お願いいいたします。

○吉川委員 この評価基準の有効性 45%以上の開きがなければいけないという基準は、もともとのは抗菌剤の有効性評価をそのままこの薬に引用したということなのですか。それとも、製薬メーカーが独自に 45%以上の開きがあることを基準とするというふうに言ってきたのですか。

○事務局 これにつきましては、実はもとになった論文が添付されておるのですが……。

○事務局 かわってお答えします。もととなった論文といいますのは、資料の、上から数えまして6つ目に「参考文献」というタグがあります。それをかなりめくっていただきまして、一番後ろにつけられている英文の文献になります。この文献ですが、Veterinary Research の37 というものなのですが、ここ Abstract を見ていただきますと、12.8%、それから 6.6～8.0%という値が少し小さい数字で書いてあると思いますが、これらの値を用いて計算いたしましてその値を出したということなのです。その計算でございますが、無処置群が 12.8%、抗菌剤の処置群が平均 6.6～8.0%という値が出ておりまして、その無処置群の 12.8%を分母にいたしまして、分子として 12.8 から 6.6 を引いて割り算すると 48.4%になります。

逆に、12.8 から 8.0 の値を引きまして分母を 12.8 にしますと、37.5%になります。この中の値が 43%であったところから、それより若干高目の 45%を設定したという説明になっております。ですから、独自につくった基準ということになります。

○事務局 補足させていただきますと、この文献自体がたくさんの乳房炎の治療を対象とした論文のメタアナリシスになっておりまして、その結果からこういった数字を引き出してきたということになっていると思います。

○赤堀部会長 どうぞ、先生。

○吉川委員 聞きたかったのは、田村先生の指摘にあるように、決して抗菌剤ではないと。どちらかというと生物由来材料の、かといって免疫賦活剤というほどでもない。そのときにその有効性をどういうふうに評価するか、どういう設定にするか。だから、例えばこれ、投与したやつとしないやつの有意差検定だったら、私が見ても結構効いているように見えるのです。ただ、そこに差引換算 45%という設定をしたために有効性の判定ができなくなったり。

めにその判定基準だとすると、この手の薬の有効性基準をどこに置いたらいいのだろうと。抗菌剤と同等と置くことが本当に適切なのか。もともと作用機序が違うものを、他になかったからといって抗菌剤において、それをクリアできないと有効性として認めないというのが本当にいいのかなという疑問をちょっと覚えたものだから。

○赤堀部会長 有効性の判断基準は、実験者が決めればいいことですね。例えば、物によっては 50% の危険率（有意水準）であっても私はいいと思うのです。今回のように、抗菌剤でもない、作用の有効性の判断が非常に難しい物質だから、有意水準 $p > 0.5$ とするというように、最初に決めておけばそれでいいと思うのです。そういう形で臨床試験が行われていれば、それなりの有意義性があるし、評価もできると思うのですが、とにかくやってみて、出てきた結果で有効性がなかったからデータを有意差の出るように処理し、その結果としてこういうふうにやれば有効性を見い出したという臨床試験のあり方が、それでいいのでしょうかと前回の部会では問われたわけです。だとすると、もう一度臨床試験をやり直していただいまいのではないかという意見があっても然るべきと思います。

○吉川委員 ただ、その臨床試験をやるときに、そのときの有効性判断の基準をどうするのか。だから、もう全部取っ払って投与群と正常、異常あるいはその中の投与群、非投与群での乳房炎の発生率で統計的に有意差があれば有効と認めるという考え方もあるっていいと思うのです。

最初に 45% と置いた理由と、その正当性がやってみたら崩れたわけですよね。それを何とかその基準の中にはめようというので足し算をしたりという話をして、あるいは n 数を増やすということに持つていているのだが、45% といって、ハードルがこの手の製剤に対して非常に高ければ、 n 数を増やしても、場合によったら彼らが言うようにうまくいかないこともあり得る。しかし、じゃ、効かないのかといったら、何となく効いているような気がするのです。その辺が何となく矛盾する感じを受けたものだから。

○赤堀部会長 先生のおっしゃることはよくわかるのですが、有効性の判断基準は臨床試験実施者が獣医学的にどういう意義があるのかに基づいて決めればよいことと思っております。その意義を立証するために有効性の判断基準を、私は（私たちは）この試験ではここに置いたということが明確になっていれば説明しやすいし、理解もしてもらえるだろうと思うのですが、そこが少し抜けていたように思うのですが、いかがでしょうか。

○合田委員 これは最初のケースなので、こういう状態になっちゃうと思うので。本当はこういうのは、どこでやるかというガイドラインが多分要るのですよね。その前にそういう議論があって、第三者というのですかね、いろんな人が入った中で、このレベルですねというのが最初にあっていけば、多分皆さん納得した数字で、先生が言わされたように 45% がどうか、実は 30% でもよかつたかもしれないとかと出るのですよね。

こういう解決法があるかどうかわからないのですが、全く素人なので実際にはいいかどうかわからないですが、少なくとも今日のこれは、田村先生が書かれているように、こういう

ものが農家にとって役に立つ可能性が高いのであれば、一応は認めるという方向性で僕はいいのではないかと思うのです。ただ、保険の問題はあります。それに対してプラスアルファ、さらにこういうものに対してどういうハードルをつくるかというガイドラインづくりを必ずやりましょうとか、そういうものを横につけたらどうなのですか。

○赤堀部会長 どうぞ、事務局。

○事務局 このような薬、特に乳房炎薬に関しては問題があると我々も認識しております、補助事業を設定しているのですが、その中では乳房炎薬の臨床試験のガイドラインづくりについて、今年度から検討を始めることを予定しております。ラクトフェリン又はサイトカインのようなものに対象を置くか、田村委員の意見の中にありましたように、乳房炎ワクチンを対象にするか、まだ決まっておりませんが、薬効の評価基準としましてはかなり似てくるものがあると思いますので、そういうものを参考にして、今年度中に一応の乳房炎薬用ガイドライン案をつくろうと考えております。

○赤堀部会長 いかがでしょうか。附帯事項をつけて承認してもいいとする御意見もいただいておりますし、再度臨床試験をしなさいという附帯決議をつけるならば、その臨床試験を初めにやっておいて、その結果を見て判断すべきであるという御意見もいただいております。
いかがでしょうか。お願ひします。

○合田委員 僕ばっかり発言していいのか、第三者だからこういうことを言えるのかもしれないのですが。こういうのって、医薬品としての緊急性というのも結構あるのだろうと思うのです。今ない薬だったらこのぐらいのレベルでも、ガイドラインができていない段階でも認めるという道はあるのではないかという気がするのです。他に代わり（？）ようがない薬であるということであれば。

ただし、本当はこういうような状態が生まれてくるときには、並行してガイドラインを議論すべきなのですね。その前にガイドラインの議論をして、その数字を超えたからこれはどうですというやり方を本当はしないと、医薬品の審査としてはすごくおかしい形になると思います。これはたまたま、今から後づけでしうがないからやるという感じになるのだろうと思いますが。ですから、今回はこういう医薬品に対してはそれなりに効果があるだろうと判断するから通すが、今後はこういうような状態にはならないようにしましょうというところで説明を持っていくしかないのではないかとおもいます。要求があるからというのはやっぱり大事なことだと思うのです。医薬品が今ないものに対しては。

○赤堀部会長 事務局、いかがですか。

○事務局 現状での乳房炎の現場での対策ということでございますが、一般的には、乳房注入剤として抗菌剤等による治療がなされていると考えられております。また、感染症でございますので、他の衛生対策とか乳房の消毒とかいったものを含めた衛生対策が、現在、現場ではなされている状況なのがなと思います。

○赤堀部会長 これは、私、臨床の専門家でないのでわからないのですが、例えば畜舎内をい

い環境にすると乳房炎は大きく減るのですよね。ですから、何も薬を使わなくとも乳房炎を減らす対処は幾つもあると思うのですが。それらの対処に加えて、またはそれらを上回る治療薬が求められているわけですね。

○吉川委員 私、もう牧場長をやめましたが。東大の牧場、そんなにウルトラきれいとは言わないが、まあまあ中の上ぐらいは行っていると思いますが、乳房炎は本当に多くて、言われるとおり、起こるとしようがないので獣医師さんは抗生物質を使用します。ただ、抗生物質でそのとき抑えても簡単に再発するのですよね。結局、乾乳期に乳房をつぶすとか、ちゃんとした乳房を4つ持ち続けていつもコンスタントに（ミルクを？）出し続ける乳牛って、かなり気を使ってはいるが、意外と厳しいのが現状で、飼い方が悪いと言われればそれまでだし、確かに学生実習とかいろいろあるので、普通の専門のところよりはハンデを負っていると思うが、それにしても本当のことを言って、厳しいというのが現状です。本当に乳房炎というのも多い。酪農家にとってみると、抗生物質じゃなくて、このくらいの有意差で効くなら使ってみたいなという気には、私は個人的にはなったのですが。ただ、言われたとおり、その基準も何もなくて、あるいは最初に決めた基準も全く無視して、データがこうなったからというのもあれで、本当にガイドラインなりなんなりを新しい製剤についてちゃんと決めて、それに基づいた科学的評価でいいではないかというのは確かに理想だと思います。

○赤堀部会長 先生のおっしゃるように、薬としては抗生物質でないところが非常に魅力ですよね。

山田先生はいかがでしょうか。

○山田委員 私は細かく見ていないので、どこをもってこれが有効だとする部分がどこに記載されているのか（？）よくわからない、そこがもめて……。

○吉川委員 45%を超えるべきやいけないと最初にルールを決めて全部をくくっちゃうと 45%を超えたが、個別にやると適合するのとしないのと出てきちゃう。データはそれぞれこういう格好で有意差はあるが、この基準を満たせというと、2つ適合、2つ不適合になっちゃう。

○山田委員 だから、nを増やせば母数が多くなって有意差が出てくるが、nが小さい場合には有意差が出ないぐらいの効き目だという見方をすれば、ものすごく効くというふうに期待することができるのかどうかがよくわからない。そこがはっきりしているのであれば、他に不備があっても、安全性に問題なければそれは出してしまう。ただ、多分、調査会でもめてきたのは有効性を担保できるような臨床成績をつまみ食いをして、この部分を強調すれば有効性が見られるようになっているという格好で、例えば最初は乳房炎全体だったのが、乾乳期の部分だけに限るとか。だから、それで要するに非常に限定的な部分だとすると、農家さんが期待しているのにやったら全然違うじゃないかという反応が起きてしまうと、逆に後に問題があるかなという気はするのですが。私も専門でないので全くわかりません。

○赤堀部会長 それと、申請者側の説明の中では、施設ごとによって成績が違っており、有効性が検出できなかった施設ではnの数が少なかったと断言しているわけですから、そうする

と、合田先生のおっしゃるように、nの数を増やす臨床試験を追加し、そのことが本当に証明されたというものがあってもいいではないかということも思うのですが。

どうぞ、明石先生。

○明石委員 恐らくnをかなりの数増やしてもこんなものだろうと僕は思っているのです。ただ、それでもなおかつ、やっぱりこの薬の価値はあるのだろうと思っています。だから、使い方はどういう使い方をされるかよくわからないが、予防薬プラス治療薬の中間のような使い方になって、恐らくかなりひどい乳房炎の方は抗菌薬で対応するような使い方になるのではないかと思うのです。そういう意味で、乳房炎の軽減という観点からすれば意味があるのだろうと思っているのですが、先ほどの、じゃ、臨床試験をなぜ増やさないんだと聞かれたときに答えていないので、そこのところはどうしようもないですね。

○赤堀部会長 意見が2つに分かれていますが、いかがいたしますか。難しいところですが。

そういう意味で、合田先生の御発言は非常に貴重な御発言だと思って受けとめているのですが。

○合田委員 要するに、人の医薬品だって、一般薬だったらこれは間違いなくセーフです。一般薬ではなくて保険薬にするのだったら、医療用にするのだったら絶対もっと例を出しなさいと言いますね。だから、その2つだと思うのです。ここで上げるのだったら、やっぱり本当は一般薬のレベルだらうと思いますが。

○赤堀部会長 山田先生、よろしいでしょうか。合田先生の御発言もありまして、人の医薬品でもOTCと考えればそれほど問題もないかもしれませんということで。ただ、積極的な有効性を強調するものは少し乏しいかもしれません。したがいまして、きょう先生方の御発言がありましたように、調査会でも強いご意見のありましたように、再審査期間中に臨床試験のデータをちゃんと出すようにということが一つです。それと、迷入ウイルスの否定試験を加えるようにしなさいと。

それから、合田先生からガイドラインをつくるという、これは事務局への要望ということになりますが。これらを踏まえて承認を可とすることによろしいでしょうか。

ただ、一つ、再審査期間中の臨床試験の成績は、申請時に承認された有効性等を積極的に否定するものではないと、そのまま、有用性有りと判定されております。それ故、今回の付帯条件としては、申請・承認時の有効性を否定するものではないから有効であるということではなくて、明らかに有効性があるということを立証する臨床試験データ（申請時レベルの）を出しなさいということは不可能なのでしょうか。そうしますと、山田先生の御意見も少しカバーできるのではないかと思うのですが。

○事務局 製造販売後の臨床試験の設計に関しましては、今後、申請者が考えてくることだと思いますが、おっしゃられるようなことを盛り込むことは可能かと思っております。

○赤堀部会長 ありがとうございました。ということで、幾つか条件がありますが、条件を付

すことで承認を可としてよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。

○事務局 ありがとうございます。それでは、本剤に関しましては、規格及び検査方法でいただいております御意見のところ、あとまた迷入ウイルス否定試験のところも含めまして、規格及び検査方法のところを整備することと、製造販売後の臨床試験におきまして、有効性について検証することを条件といたしまして承認を可として、薬事分科会に上程させていただきます。

なお、再審査期間につきましては、新有効成分含有医薬品ということで6年間とし、毒劇薬には指定しないということとします。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

② オンシオール 2%注射液（ノバルティスアニマルヘルス株式会社）

○赤堀部会長 続きまして、②になりますが、オンシオール 2%注射液の製造販売承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定の要否です。動物用一般医薬品調査会の座長であります和田先生から御説明をお願いいたします。

○和田委員 オンシオール 2%注射液は、ノバルティスアニマルヘルス株式会社から製造販売承認申請されたロベナコキシブを有効成分とし、犬、猫の整形外科及び軟部組織疾患に係る手術における術後の疼痛の緩和を効能とするものです。

本製剤は、平成 22 年 5 月 14 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審議を終了し、本部会に上程されるものです。なお、再審査期間は新有効成分含有動物用医薬品ということで、6年となります。

詳細につきましては、事務局から説明があります。

○赤堀部会長 事務局、お願いいいたします。

○事務局 それでは、事前に配布させていただきました赤で No. 2 と書かれた資料の「申請書写」と書かれたタグのところをご覧ください。

本剤は、ノバルティスアニマルヘルス株式会社より製造販売承認申請されましたオンシオール 2%注射液でございます。ロベナコキシブを主剤とし、犬、猫の整形外科及び軟部組織疾患に係る手術における術後の疼痛の緩和を効能又は効果、用法及び用量として術前に体重 1 kg 当たりロベナコキシブとして 2 mg、製剤として 0.1mL を 1 回皮下投与するとして申請されております。

内容につきまして、概要に沿って御説明させていただきます。「概要書」と書かれたタグのところをご覧ください。まず、「起源又は開発の経緯」でございますが、1 – 1 ページをご覧ください。主剤のロベナコキシブは非ステロイド性消炎鎮痛薬であり、シクロオキシゲナーゼー 2 (COX-2) の阻害活性が特異的に高い、いわゆるコキシブ系消炎鎮痛薬として見出さ

れ、開発されました。

本剤は、EUで先行して開発されており、各種の試験が行われ、国内においては製剤の規格試験及び犬、猫の手術時の疼痛に対する臨床試験を実施しております。

次に1-3ページをお開きください。本剤の特徴としましては、前述のようにCOX-2選択性が高いということから、COX-1阻害により引き起こされるとされる胃腸障害等の副作用のリスクの低減が期待でき、また、吸収が早いことにより早期の薬効が発現する一方で、標的となる炎症部位に長くとどまることから、1回の投与で効果を発揮するとしております。

次に、1-4ページをお開きください。外国での使用状況につきましては、本剤は、先に申しましたとおり、海外で先行開発されておりまして、表に示しますとおり、既にEU及びスイスでは承認され、販売が開始されております。

次に、1-7ページをお開きください。表I-1に、現在我が国におきまして承認されております同種同効品を示しております。この中で、本剤と同様に犬と猫の両方に効能を有するのはメタカム0.5%注射液及びケトフェン1%注射液でございますが、ケトフェン1%注射液は、猫の術後の疼痛緩和の効能を有しておりません。また、類薬として挙げておられますものは、すべてコキシブ系ではなく、通常の酸性抗炎症薬でございます。なお、動物薬としてコキシブ系抗炎症薬は現在のところ経口剤としましてフィロコキシブ、商品名プレビコックスが承認されておりますが、こちらに関しましては周術期に関する効能はございません。

次に、物理的・化学的試験について御説明を申し上げます。概要で申しますと、2-1ページからになります。詳細な説明については割愛させていただきますが、2-1ページ以降に原薬であるロベナコキシブの構造決定及び物理的化学的性質に関する試験を、そして2-16ページからは原薬の規格及び検査方法に関する試験結果、さらに2-30ページ以降に製剤の規格検査方法及び実測値に関する試験結果を示しております。

次に、安定性試験に関してでございます。5-1ページをお開きください。表V-2に示す条件で原薬の安定性試験を実施しました結果、通常の保管条件におきましては3年間安定であるという結果が得られております。ただし、こちらには記載されておりませんが、溶液の状態の光安定性につきましては若干の分解が認められております。このことから、溶液であります製剤の保存条件としましては、遮光することとされております。こちらにつきましては、製剤の方に記載がございます。

次に、5-8ページをお開きください。表V-9に示す条件で、製剤の安定性試験を実施しております。長期保存試験におきましては、試験途中に得られた知見によりまして規格値を変更した結果、通常の長期保存試験の条件では、試験開始後9ヶ月目におきまして規格値を外れることがわかりまして、同時に行っておりました5°Cにおける安定性試験を長期保存試験に置きかえて試験を行っております。

このことから、本剤の保存条件としましては、2°C~8°Cとされております。試験は現在

も継続中でございますが、これまで実施済みである 24 カ月時点までの安定性が確認されております。

次に、毒性試験について御説明申し上げます。6-1 ページをお願いいたします。まず、ラットを用いた経口急性毒性試験の結果でございますが、本剤の LD₅₀ はラットにおける単回経口投与で 500~2,000mg の間とされました。

また、次のページにありますが、腹腔内投与におきましては、200~500mg/kg の間と考えられました。

6-3 ページでは、主剤ロベナコキシブの主分解物及び犬、猫の代謝物として唯一同定されております NAP542-01 につきまして、急性毒性試験を行っておりますが、LD₅₀ はラットにおける単回経口投与 2,000mg/kg を超える値であると考えられました。

7-2 ページをご覧ください。こちらからは、亜急性及び慢性毒性について、ラットにおける 4 週間及び 13 週間の反復経口投与試験について記載されております。その結果ですが、いずれも無毒性量は 1 日当たり 20mg/kg とされました。

8-1 ページをお開きください。こちらからは、その他の毒性試験の結果をまとめております。復帰変異原性試験、染色体異常試験、催奇形性試験を実施いたしまして、いずれも陰性とされました。また、先に述べました代謝物 NAP542-01 につきましても、変異原性及び染色体異常につきましては示さないことが示されております。

次に、安全性試験について御説明いたします。9-1 ページをお開きください。こちらのページより、犬における 2 倍量及び 5 倍量投与の安全性試験の結果、さらに 9-4 ページからは猫における 5 倍量投与試験の結果をそれぞれ示しております。これらは、いずれも 3 日間連続投与した試験でございますが、いずれも 5 倍量投与においては注射部位に一過性の軽度の炎症及び筋壊死を伴う腫脹が認められており、その傾向は 9-7 ページから示されております安全性試験でも同様でございました。これらにつきましては、使用上の注意に反映しております。

また、猫におきましては、5 倍量投与で一部に軟便が認められましたが、これは 9-12 ページに示しました臨床用量及びその 2 倍量を投与した試験では観察されておりませんでした。

次に、薬理試験について御説明を申し上げます。10-1 ページをお開きください。効力薬理試験におきましては、犬及び猫の全血を用いた *in vitro* での COX-2 阻害活性、さらに病態モデルラットを用いた鎮痛効果、抗炎症効果及び解熱効果について確認しております。

次に、10-8 ページでございますが、こちらでは犬の関節内に尿酸結晶を注射することにより滑膜炎モデルを作成いたしまして、用量設定試験を実施しております。その結果、次のページ表 X-4 以降に示しておりますが、0.25~4 mg/kg で用量依存的に鎮痛及び消炎効果が認められ、主要評価項目である跛行した足の体重移動の変化について ED₅₀ を求めたところ、1.2mg/kg と算出されました。

次に、10-12 ページをお開きください。こちらは、猫の用量設定試験としましてカオリン

を用いて急性炎症を誘発したモデルを作成いたしまして PK/PD 解析を行った結果ですが、跛行スコア及び歩行運動等における ED₅₀ を求めたところ、それぞれ 1.4mg/kg、また 2.7～3.3mg/kg と算出されております。

次に、11-1 ページをお開きください。一般薬理試験といたしましては、中枢神経系、自律神経系、循環器系、呼吸器系、消化器及び尿排せつについて検討しております。

その他、11-7 ページ以降には、特に抗炎症薬において問題となります胃腸及び腎臓への影響について検討しております。その結果、COX-2 選択性の低いジクロフェナクあるいはインドメタシンと比較して、これらの臓器への障害は少ないということが示唆されております。

次に、吸収等に関する試験でございますが、12-1 ページになります。こちらでは、ラベル化合物を用いた試験及び LC-MS を用いて血中濃度を測定した試験により、本剤の吸収、分布、代謝、排せつを検討いたしております。主に LC-MS を用いて血中濃度を測定した結果でございますが、最高血中濃度に到達する時間、Tmax でございますが、こちらは犬では約 0.5 時間、猫では 1 時間。半減期はそれぞれ 0.82 時間、1.11 時間となっております。

また、12-26 ページでは、本薬の血漿たんぱくの結合について調べております。その結果、ロベナコキシブは血漿蛋白結合率が高く、使用上の注意にもその旨記載を加えております。

次に、臨床試験の御説明を申し上げます。14-1 ページ以降が臨床試験に関する記述でございます。犬及び猫につきまして、それぞれ整形外科及び軟部組織手術の疼痛及び炎症に対しまして、いずれも既承認薬であるメタカム 0.5% 注射液を対照薬としまして、犬では 9 機関において 100 頭、猫では 8 機関において 98 頭を対象に臨床試験を実施しました。

主たる評価項目としましては、スコア法によりまして整形外科手術または軟部組織手術において、覚醒後 24 時間までの各時点での疼痛の程度を観察いたしまして、対照薬投与群との比較により評価を行っております。

まず、犬に対する試験結果について、14-8 ページから記載しておりますが、その先、14-12 ページの表 XIV-10 におきまして、各時点での評価について、被験薬と対照薬との間に有意差は見られませんでした。

また、14-14 ページの表 XIV-11 では、起き上がる、歩くという項目では対照薬の方が有意にすぐれているという結果が得られておりますが、それ以外の項目につきましては、有意差は見られませんでした。

手術の類別の評価では、14-19～20 ページの表 XIV-17-1 で、整形外科手術では項目合計スコアの覚醒後各時点におきまして、有意差は見られませんでした。

また、14-21～22 ページの表 XIV-17-2 を見ていただきますと、軟部組織手術では 14-21 ページの一番下でございますが、態度の項目及び次のページをめくっていただきまして、項目の合計スコアの 24 時間での時点では対照薬の方が有意にすぐれているとの結果が認められております。

また、その反対側、14-23 ページの表 XIV-18-1 を見ていただきますと、スコア法に

よる疼痛評価の項目別群間比較におきまして、整形外科手術では有意差は見られませんでしたが、表 XIV-18-2 の軟部組織手術では、「動物に触る：創傷部位周囲に触る」という項目で対照薬投与群の方が有意にすぐれた結果が見られております。

以上のことから、一部対照薬との有意差は見られましたが、術後の疼痛管理の総合評価においては群間で差は見られておりませんで、対照薬と同等以上であると考えされました。

また、14-27 ページ以降の安全性評価においても問題はないものと考えられました。

次に、猫での臨床試験でございますが、こちらは 14-31 ページから先に記載をしております。結果につきましては、14-39 ページに飛んでいただきまして、表 XIV-31、整形外科手術及び軟部組織手術の合わせた成績で、各時点における術後のスコア法による疼痛評価を。また、表 XIV-32 では覚醒後の合計スコアを示しており、いずれも対照薬と比較して同等あるいは被験薬の方が有意にすぐれているとの評価が得られております。

また、安全性につきましては、注射部位の疼痛は本剤の方が有意に少ないという結果で、特段問題となるような有害事象も認められておりませんでした。

以上が概要に関する説明でございますが、次に毒劇薬の指定について御説明を申し上げます。一般的に、毒劇薬の指定につきましては、急性毒性試験の結果及びその他の製剤等の特性によって判断するとされておりますが、まず今見ていただきました概要の 6-1 ページの急性毒性試験の結果に戻っていただけますでしょうか。こちらで、経口毒性及び腹腔内投与における毒性、いずれも劇薬の指定の目安とされる値を超えております。しかしながら、一般的に抗炎症薬につきましては、本剤につきまして比較的少ないとはいえ、消化管に対する影響とか、その他見られる副作用などを勘案して使用されるべき薬剤でございます。また、類薬も同様に、急性毒性試験の結果によらず、すべて劇薬の指定をしております。

このことから、本剤につきましても劇薬に指定することは相当であると考えられ、一般薬調査会におきましてもそのような御判断をいただいております。したがって、本製剤につきましては、劇薬に指定することが相当と考えております。

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。本製剤は、平成 22 年 5 月 14 日に開催された動物用一般医薬品調査会におきまして御審議いただきまして、本部会に上程可能とされたものでございます。新有効成分含有動物用医薬品となりますので、承認の可否並びに再審査期間及び毒劇薬の指定について御審議をお願いしたいと考えております。

以上でございます。よろしくお願ひいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございました。それでは、ただいま事務局から御説明いただきましたが、委員の先生方の方で御質問、御意見等ございますでしょうか。いかがでしょうか。

どうぞ、お願ひいたします。

○中川委員 揚げ足をとるわけではないのですが、1-4 ページに書かれております効能・効果のところで、犬には「整形外科又は軟部組織手術に伴う疼痛及び炎症の緩和」、猫では「軟

部組織手術に伴う疼痛及び炎症の緩和」と書かれているのですが、質問は2つです。1つは、軟部組織手術というのはどういうものを指すのかということが、カテゴリーが決まっているのかどうか。それから、猫では整形外科を外したのはなぜか。その理由を聞かせてください。

○赤堀部会長 事務局、お願ひいたします。

○事務局 1-4の記載の事項につきましては、EUにおける添付文書の記載事項ということになっておりまして、これについての事情については詳しくはわかりかねるのですが、今回承認申請された製剤の効能・効果については、犬、猫区別なく両方とも整形外科、軟部組織の手術ということになっております。

○中川委員 概要書の1-4には、猫には整形外科の表記はないですよね。ですから、ユーザ一側から見ると、まず効能・効果は何であろうかと見たときに、猫の整形外科にはこの薬が使えないというふうに受け取るのですよ。

○事務局 これはEUの添付文書なのです。

○赤堀部会長 EUの効能として、日本では、一番最初の経過票を見ていただきますと、犬、猫と両方の対象になっております。

○中川委員 勘違いしました。申し訳ありません。

それでは、軟部組織というのは、カテゴリーは決まっているのですか。一般的に言うと、臨床家は術後の疼痛緩和あるいは炎症の緩和のためにこの薬を使いたいのですよね。ですが、これは軟部組織の手術と整形外科に限りますよと決められているので、軟部組織外科というのは何を指すのか、あるいはそういう軟部組織外科というカテゴリーがあって、そこにはこういう手術を言うんだという示唆がありますか。それをお伺いしたいということです。

○事務局 軟部組織、一般的に言われる言葉なので、明確な定義を今ここに持ってきているわけではないのでわからないのですが、内臓といった部分の手術ということになっております。

○中川委員 それであるならば、副作用のところで最も多いのが、嘔吐と明記されているのですが、そうすると消化管の外科をやったときに、この薬を鎮痛あるいは消炎のために投与することはいかがですか。

例えば、切開をすると腸管を切除して腸管縫合をするとか、あるいは場合によっては腸管周囲にあるリンパ節に何か大きな病気ができて、リンパ節と消化管を一部取り除くとか、こういう症例は非常に多いのですが、こういう場合に術後の疼痛は当然ありますので、こうすることにこの副作用として嘔吐を伴うものであれば、例えば使う側から言わせていただくと、消化管の大きな手術には副作用の観点から使用を十分注意して使うべきだとかいう指示があつてもいいかなと思います。

それから、軟部組織の外科というと、実は現場の人間としては軟部組織の外科という範疇というのはないのです。つまり、整形以外は全部一般外科なのですよ。ですから、整形で非常に鎮痛作用があるというのはよくわかるのです。つまり、はつきり言って大工仕事をやつたときの痛みですから、非常によくわかるのです。関節の中にそういったものを投与して鎮

痛作用がどれぐらいあるかというテストもよくわかるのです。でも、軟部組織の場合は、どういう痛みがどういうふうにあるのかというのはとても難しい。しかし、ものすごくストレスになるので、できれば手術後の痛みや炎症を抑えるためにこういう薬を利用したいのですが、そこにこういうふうに表記されているような状況で副作用はこうですよと書かれていると、消化管の手術には使えないのではないかなど私は思ってしまうのですが、その辺はいかがでしょうか。

○事務局 猫での一過性の嘔吐というのをどのぐらいに見るかということなのですが、臨床試験等で出ているところではさほどのことはないと思われますので、その辺は手術のときどこを手術するかとか、そういったところを獣医師が判断して使うということになろうかなと思うのですが、非常に微妙な判断になろうかと思います。

○赤堀部会長 中川先生は、副作用として嘔吐と書くだけではなくて、もう少し踏み込んだ形での使用上の注意への書き込みが必要だろうということですが、事務局の方は、なかなかそこまでは踏み込めないので使用する獣医師の先生方に御判断いただきたいという形の対応であるということですが、中川先生、いかがでしょうか。

○中川委員 そういうお答えであれば、これで十分審査を承認されてきた薬ですからいいのですが、他にも類似薬が出ているということで、それも恐らくそういう表記をされているのだと思うのですが、今回は副作用のことを非常に細かく書かれていますね。実際、現場でもこのたぐいの NSAIDs は実はかなり副作用が出たり死んだりしているのですよ。ですから、最近は大変怖くて使いにくいのです。特に、事前のいわゆる生体の健康状態を確認する検査の中で異常があるものについては、私は使わないようにしているのです。少しでも、例えばトータル・プロテインが低いとか、出血傾向が強いとか、そういう疾患の手術のときには危険なので使わないのです。

ですから、この文章の中にもリスクがかなりあるのだということは書かれて、副作用もたくさん書かれているのですが、その割には使い方のところ、効能・効果のところでは余り細かい指示がないのがいかがかなというのが、使う側の疑問ということです。

○赤堀部会長 中川先生から貴重な御発言をいただきましたので、今後、副作用の記載の仕方については、もしもう一步踏み込んで書けるような状況下にあれば、それはぜひ書き込んでいただきたいという御意見ではないかと思いますので、今後の審査過程の中で、そういう例に対応できるものがあるとすれば、ぜひ御検討いただきたいということで、先生、これでよろしいでしょうか。

○中川委員 はい。

○事務局 使用上の注意についても現在整備を始めておるところでございますので、そういったところにも反映させていただきたいと思います。

○赤堀部会長 ありがとうございました。特に条件ではないということで。

その他、いかがでしょうか。

お願いいいたします。

○濱岡委員 門外漢なものですから、少し結果について。承認等について特に意見があるわけではないのです。資料の安全性のところ、例えば9-5のところに、猫の注射部位急性安全性試験の結果が書いてあります。軽度の急性筋壊死が37分の34に起きるとかいろいろと書いてあるわけですが、結論について、9-6に「局所安全性は良好と考えられた」とか、日本語の問題なのですが、その次の項の犬の5週間の安全性試験でいろんなことが起きてきて、かなりいろんな結果が書いてあります。結論として、9-11の下に「全身投与で犬において良好な忍容性を示した」という結論を日本語で書いてあるわけですが、「良好な」という文字が、これだけいろんなことが起きていて、日本語としてこういう結論を書かれるというのは、私は一般薬は初めてなものですからあれなのですが、少し違和感があるなというのが単純な印象なのです。一般薬、このたぐいのものについては、これだけいろんなことが起きてても、こういう評価をするものなのかどうかというのを、もしあれば。こういうあたりが常識なんだということなのかどうかというのをお伺いできたら、したいなと思いました。

○赤堀部会長 事務局、いかがでしょうか。

○事務局 9-5のところ、確かにいろいろな結果が出ておるわけなのですが、これらについてヒアリングの指摘事項なのですが、「第2回指摘事項回答書」というところがございます。そこにヒアリングの指摘と回答がついておりまして、それぞれについてその内容を具体的にどういうことであるかということを問いただしているということです。

例えば、34ページの68のところに、クレアチンキナーゼの有意な上昇について見られておるということでございまして、それについて見解をただしてきたということでございます。その他、多くの項目について、こういったことで聞いておるのですが、今回は業者の方から、こちらとしてはそれなりに納得が行く説明がなされたという形で対応させていただきました。

○赤堀部会長 日本語の表現としては、「良好な」というのがあることで、それで幾つも副作用が出ているのにそういう表現が適切であるかどうかという貴重な御意見、御指摘をいただきましたが、これは私、「忍容性を示した」ということはいいとしても、「良好な」はやっぱり不必要かなという気もするのですが、いかがでしょうか。

○事務局 その辺の表現については、修正させていただきたいと思います。

○赤堀部会長 それでは、資料の表現を整備するということで、事務局にお任せしてよろしいでしょうか。

濱岡先生、それでよろしゅうございますか。

その他、いかがでしょうか。

それでは、記載されている資料を整備することを条件に承認を可とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

[「異議なし」の声あり]

ありがとうございました。

○事務局 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、薬事分科会で審議させていただきます。なお、再審査期間につきましては、新有効成分含有動物用医薬品ということで、6年間とし、劇薬に指定することといたします。ありがとうございます。

○赤堀部会長 それでは、ちょうど2時間たちましたが、休憩した方がよろしいでしょうか。

それでは、4時10分から再開させていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

[暫時休憩]

(2) 動物用生物学的製剤基準の一部改正について

○赤堀部会長 時間になりましたので、再開させていただきたいと思います。審議事項（2）動物用生物学的製剤基準の一部改正についてです。事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、動物用生物学的製剤基準（動生剤基準）の一部改正について御説明させていただきます。

事前にお送りいたしました赤のNo.3の資料を御用意ください。今回御審議いただきます動生剤基準の改正は、既にある製剤のシードロット化に伴って、医薬品各条に新たに収載するもののみとなりまして、製剤は豚オーエスキ一病（g I -、t k +）生ワクチン（シード）と、同じ生ワクチンなのですが、溶解用液にアジュバントを含む製剤の2つの基準になります。

まず、豚オーエスキ一病（g I -、t k +）生ワクチン（シード）についてです。資料を1枚めくってください。定義につきましては、シードロット規格に適合した糖蛋白g Iを産生しない弱毒オーエスキ一病ウイルスを、同じくシードロット規格に適合した初代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となっております。

2の「製法」につきましては、シードロット製剤ということで、2.1の「製造用株」のところでは、2.1.3としてマスター・シードウイルスやワーキング・シードウイルス、プロダクション・シードウイルスの保存方法やマスター・シードウイルスの小分製品までの最高継代数は5代以内でなければならないことを規定しております。

2.2の「製造用材料」には、使用するセルシードについて規定しています。本剤については、SPF動物規格に適合した動物由来の鶏胚初代細胞を使用いたします。

次の2ページをお願いします。マスター・プライマリーセルシードについては、細胞調製後、そのまま製造に用いるということで、継代及び保存はしないことが規定されております。

3の「試験法」では、マスター・シードウイルスの試験として同定試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験を実施することとしております。また、3.1.1.4の「外来性ウイルス否定試験」については、3.1.1.4.1の「共通ウイルス否定試験」の他、「特定ウイルス否定試験」とい

うことで、豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス及び鶏脳脊髄炎ウイルスについて、一般試験法で否定することとしています。

「個別ウイルス否定試験」では、鶏白血病ウイルス、細網内皮症ウイルス、豚コレラウイルス、豚サーコウイルス、牛ウイルス性下痢－粘膜病ウイルス、ロタウイルス、日本脳炎ウイルス、狂犬病ウイルス及び鶏脳脊髄炎ウイルスについて、試験を行う規定となっています。

その他、3ページになりますが、3.1.1.5の「対象動物を用いた免疫原性試験」の他、安全性確認試験、病原性復帰確認試験について、マスターシードウイルスの試験として行うこととしています。

次に、3.1.2の「ワーキングシードウイルスの試験」、3.1.3の「プロダクションシードウイルスの試験」として、無菌試験とマイコプラズマ否定試験が設定されています。また、3.2の「初代細胞の試験」ですが、マスタープライマリーセルシード（プロダクションプライマリーセルシード）の試験として、培養性状試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験を規定しています。

3.3の「培養細胞の試験」以降は、ノンシードの製剤基準と同じ内容になりますが、小分製品における迷入ウイルス否定試験については、シードロット製剤については実施しないということになっていますので、削除されています。

7ページをご覧ください。次も、豚オーエスキ一病（g I -、t k +）生ワクチン（アジュバント加溶解用液）（シード）の製剤についてです。

定義については、凍結乾燥ワクチンとしては先に説明いたしましたシード製剤と同じであります、使用時にアジュバントを含む溶解用液で溶解するワクチンとなっております。

凍結乾燥ワクチンについては同じですので、2.1「製造用株」の各シードウイルス及び2.2「製造用材料」のマスタープライマリーセルシード、さらに3.1の規格試験についても、すべて先の基準と同じとなります。

また、3.3「培養細胞の試験」以降は現行の基準と同じとなります。

以上です。

○赤堀部会長 ありがとうございました。ただいま事務局から御説明いただきましたが、委員の先生方で御質問、御意見等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、事務局案を承認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す。原案どおり、薬事分科会に報告させていただきます。

II) 報告事項

(1) 動物用医薬品の承認の可否について

<動物用生物学的製剤調査会関係>

- ① アビプロＳＥ（株式会社ゲン・コーポレーション）

○赤堀部会長 続きまして、報告事項に移りますが、報告事項（1）の動物用医薬品の承認の可否についてですが、動物用生物学的製剤調査会関係でアビプロＳＥの報告を、事務局からお願ひいたします。

○事務局 それでは、事前にお送りいたしました赤の No.4 の資料を御用意ください。動物用医薬品の承認申請に関する調査会審議結果の御報告でございます。本剤は、株式会社ゲン・コーポレーションより申請されましたアビプロＳＥでございます。本剤は、同社が承認を取得しておりますイナクティ／バッターＳＥと製造用株が同一であり、またアジュvant等の組成も同一となっております。また、効能又は効果も同一ですが、鶏1羽当たりの接種量を半量としておりすることから、新用量動物用医薬品という取り扱いをしております。

本製剤につきましては、平成22年5月28日に開催されました動物用生物学的製剤調査会で御審議をいただきまして、御了承をいただいております。

成分、分量ですが、No.4の資料の4にございますように、サルモネラ・エンテリティディス54株、同25株、同22株及び同41株を主剤とする軽質流動パラフィンをアジュvantとする鶏用の不活化ワクチンになります。

用法及び用量ですが、「5週齢以上の種鶏及び採卵鶏の肩部の皮下に、1羽当たり0.25mLを注射する」とされております。

また、効能又は効果ですが、「種鶏及び採卵鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディスの定着の軽減」でございます。本剤は、油性アジュvantを含有するワクチンでありまして、食鳥処理場出荷前の使用制限期間が設定されております。1枚めくっていただきまして、使用上の注意の【一般的注意】の（4）をご覧ください。こちらにございますように、使用制限期間は食鳥処理場出荷前10ヵ月間でございます。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。ただいま事務局から御報告いただきましたが、先生方の方で何か御質問、御意見等ございますでしょうか。いかがでしょうか。

特にないようですので、事務局案を了解したことといたします。

○事務局 ありがとうございました。

（2）動物用医薬品の承認事項変更承認の可否について

<水産用医薬品調査会関係>

① ノルバックス 類結/レンサ Oil (株式会社インターベット)

○赤堀部会長 続きまして、報告事項（2）になりますが、動物用医薬品の承認事項変更承認の可否について、水産用医薬品調査会関係で、ノルバックス類結/レンサ Oil の報告を、事務局からお願ひいたします。

○事務局 本来ならば、水産用医薬品調査会を担当しております畜水産安全管理課水産安全室

の担当者から御報告するところではございますが、口蹄疫対応の関係で担当者が欠席のため、私から説明させていただきます。

事前にお送りいたしました赤の No.5 の資料を御用意ください。表紙をめくっていただきまして、審議経過票に沿って御説明いたします。申請者は株式会社インターベットでありまして、製品名はノルバックス ラクトコッカス・ガルビエ Oil の、承認事項変更申請についての調査会審議結果に関する御報告でございます。

審議経過票の 4 をご覧いただきまして、本剤はフォトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーキズ・ピシシダ及びラクトコッカス・ガルビエを主剤とするブリの類結節症及び α 溶血性レンサ球菌症の予防を目的とした不活化のオイルワクチンでございます。

5 の用法及び用量及び 6 の効能又は効果をご覧ください。本剤については、これまでの対象はブリであり、用法及び用量としましては、体重約 30～約 110g のブリの腹腔内に 0.1mL を注射することとされ、また効能及び効果についてはブリの類結節症及び α 溶血性レンサ球菌症の予防ということで承認されているものです。

今回の承認事項変更承認申請の主な内容ですが、5 の用法及び用量及び 6 効能又は効果に下線で示してございますように、効能・効果の対象としてカンパチを加え、用法及び用量には約 20～約 210g のカンパチの記載が新たに追加されるものです。

また、この変更に伴いまして、次のページをめくっていただきますと、使用上の注意のブリという箇所の記載については、「ブリまたはカンパチ等」の記載に修正されております。

また、2 枚めくっていただきまして最後のページにございます注射針の長さに関する表がございますが、これにつきましても、カンパチに関する記述が追加されております。

本剤につきましては、新効能動物用医薬品という取り扱いをしまして、平成 22 年 5 月 24 日の水産用医薬品調査会で御審議いただき、御了承いただいております。

以上、御報告申し上げます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。ただいまの事務局からの報告に対しまして、先生の方で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、了解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。

(3) 動物用医薬品の諮問・承認状況について

○赤堀部会長 続きまして報告事項 (3) になりますが、動物用医薬品の諮問・承認状況について、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 それでは、横になっております当日配布資料の No.7 を御用意いただけますでしょうか。平成 22 年 3 月 3 日、前回の部会の後から本日までの間でございますが、動物用医薬品の諮問及び承認、事項変更を含むものでございますが、その状況について御報告申し上げ

ます。

まず、諮問状況でございますが、本日御審議をいただきましたがマストラック及びオンシオール 2% 注射液の 2 点が、現在諮問されている品目でございます。

次に、承認状況でございますが、こちらは事項変更も含む、調査会で御審議をいただいたもの以上ということになっておりますが、こちらにつきまして、一部、少し御報告が遅れたものがございましてまことに申し訳ございませんが、紹介させていただきます。

1 枚目の生物のところで、ノルバックス P L V 3 種 0 i 1 、申請者は株式会社インターベットということで、申請の区分は新動物用配合剤ということでございます。有効成分は、フオトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシズ・ピシシダ Pp66 株、その他こちらに記載されているようなものでございまして、効能・効果としましてはブリの類結節症、 α 溶血性レンサ球菌症及び J-0-3 型ビブリオ病の予防ということでございます。分科会に報告させていただきまして、平成 22 年 3 月 19 日に承認されております。

次に、ピシバック 注 L V S。共立製薬株式会社でございますが、こちらもラクトコッカス・ガルビエ KS-7M 株、その他こちらに記載されておりますものを成分としまして、カンパチの α 溶血性レンサ球菌症の予防、J-0-3 型ビブリオ病の予防、ストレプトコッカス・ジスガラクチエ感染症による死亡率の低減といったしまして、平成 22 年 4 月 23 日に承認されております。

次のページにまいりまして、一般薬関係でございますが、品目名ビムロンでございます。こちらは事項変更で新効能ということで審議をいただいておりましたが、有効成分としてはインターフェロン アルファでございますが、効能・効果は牛（1 カ月齢未満）：ロタウイルス感染症による軽度下痢の発症日数の短縮、症状改善、増体量低減の改善。豚につきまして、大腸菌性下痢症における発症日数の短縮、症状改善ということでございます。分科会で報告させていただきまして、平成 22 年 3 月 1 日、こちらも少し遅くなりましたが、承認になっております。

次に、スレントロールでございます。こちらはファイザー製薬株式会社から出されておりました新有効成分含有動物用医薬品でございますが、有効成分はジルロタピド。効能・効果は犬であらかじめ適用した食餌療法の効果が不十分な肥満における体重の減量ということで、分科会でも御審議いただきまして、平成 22 年 3 月 1 日に承認になっております。

次に、マラセブでございますが、申請者名はキリカン洋行、新動物用配合剤として、有効成分はクロルヘキシジングルコン酸塩、ミコナゾール硝酸塩でございまして、効能・効果は犬：マラセチア皮膚炎でございます。分科会には報告させていただきまして、平成 22 年 4 月 16 日に承認となっております。

最後に、ステロップ。千寿製薬株式会社でございますが、これは新有効成分含有動物用医薬品として、有効成分はジフルプレドナート。効能・効果は犬の結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、ぶどう膜炎ということで、分科会に報告させていただきまして、平成 22 年 5 月 27 日に承認

されております。

以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。ただいま事務局から御説明いただきましたが、委員の先生方の方で、特段の御質問等ございますでしょうか。

どうぞ、廣野先生。

○廣野委員 1ページの水産用のワクチンなのですが、両方とも、有効成分の最後のところに「不活性ウイルス液」と書いてあるのですが、これは全部バクテリアなのですが。

○事務局 失礼いたしました。間違いでございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

その他、いかがでしょうか。

特ないようですので、ただいま御指摘いただきましたところを訂正するということで、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した。

(4) 生物由来製品の感染症定期報告について

○赤堀部会長 続きまして、報告事項の(4)になりますが、生物由来製品の感染症定期報告について、事務局から報告をお願いいたします。

○事務局 当日配布資料の黒のNo.11をご覧ください。4枚つづりの横紙でございます。こちらは薬事法第68条の8に基づく報告でございます。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、農林水産大臣に報告しなければならないということが定められております。

また、その報告状況につきまして、農林水産大臣は薬事・食品衛生審議会に報告するよう定められております。こちらの1、2枚目は、平成20年の1月～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。

それから、3枚目、4枚目は2009年の1月～12月までに報告があったものを一覧にしたものでございます。

右端の方に、この感染症の報告も対象として、感染症報告というのがございますが、すべてなしとなっております。

以上で、感染症の報告はないということを、ここでお示しいたします。以上でございます。

○赤堀部会長 ありがとうございました。ただいま事務局から御報告いただきましたが、何か特段の御質問等ございますでしょうか。

特ないようですので、了承したものとさせていただきます。

III) その他

(1) 動物用医薬品の製造販売承認申請時に添付する概要書の作成要領案について

○赤堀部会長 続きまして、その他の項目に入らせていただきたいと思います。①の動物用医薬品の製造販売承認申請時に添付する概要書の作成要領案について、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、事前に送付いたしました赤の No.6 を御用意ください。「動物用医薬品の製造販売承認申請（抗菌性物質製剤及び生物学的製剤を除く。）に添付する概要書の作成要領案について」です。

背景ですが、動物用医薬品の製造販売承認申請書に添付される資料は、邦文で記載することとされています。しかし、資料の翻訳には多大な時間や経費が必要であることから、英文資料については翻訳を不要にして欲しいという要望が、業界団体等より出されていました。

現在、事務局では、添付文書を確認しながら概要書の記載内容の整備を指導していますが、添付資料が英文となると作業を迅速に行うことが難しくなります。そこで、概要書の作成要領を作成して概要書の記載を充実させることにより、英文の添付資料の邦文への翻訳を不要とすることについて、平成 21 年の 1 月 29 日開催の動物用一般医薬品調査会でお諮りし、了承されました。

これを受け、業界団体の社団法人日本動物用医薬品協会に作成要領案を提示し、提出された意見を踏まえて、再度全体を見直し、修正案を作成しました。

今年の 5 月 14 日に開催した動物用一般医薬品調査会に作成要領の修正案を報告したところ、いずれの委員からも特段の意見は無く、了承されました。

今後、7 月 16 日を締め切りとして当部会委員の意見等を求めた後、パブリック・コメントを行い、通知の改正を実施する予定でございます。

なお、人用医薬品では、英文の添付資料については、概要書を除いて翻訳不要としています。

作成要領案の説明に移ります。次のページをおあけください。

作成要領案は、1 と 2 に分け、1 で基本的留意事項。2 で概要書の記載項目（記載内容を含みます。）を記載してございます。

(1) では、概要書はヒアリング、調査会、部会及び薬事分科会における審査で使用されることを記載しています。

(2) では、概要書は邦文で作成する旨を記載しています。

(3) では、科学的に妥当であれば、種類や申請区分において 2 の記載項目を適宜削除したり追加したりすることができる旨を記載しています。

(4) では、概要書は提出された資料に基づいてまとめる旨を記載しています。

(5) では、品質や有効性などに疑義を生じるおそれがあるデータについても記載する旨

を記載しています。

(6) では、添付資料自体が間違っていた場合で、概要書で修正する場合の修正方法を記載しています。

(7) では、添付資料に記載されていないデータの取りまとめ方をした場合の記載方法を記載しています。

(8) では、引用した箇所が容易に把握できるように、引用した資料、ページ、段落が確認できるような記載を行う旨を記載しています。

(9)、(10) では、概要書が見やすいように、ページに通し番号をつけたり、図表に通し番号をつけることを記載しています。

(11) では、起源または開発の経緯などの資料番号の付け方を記載しています。

(12)、(13) では、当所のホームページで既に示しているチェックリストや文書作成についての注意事項を参考とする旨を記載しています。

2 の概要書の記載事項について説明いたします。

(1) では、表紙や目次の記載方法として、表紙の後に、主要な用語や化学物質の定義・説明・略号等を一覧表を記載し、その後に、試験に用いた試薬や製剤のロット番号や製造スケール、包装形態などを記載し、最後に、目次を記載することとしています。

個々の資料の概要については、(2) のように、まず左側に記載項目、右側に具体的な記載内容を記載し、わかりにくい箇所については、注として表の欄外に説明文を加えています。

毒性試験では、まず一番最初に、提出した資料のすべての毒性試験の結果の一覧表をつけて、わかりやすくしたいと考えています。

また、毒性試験については食用動物に使用するものと食用動物以外、つまり犬や猫に使用されるものでは、適用する毒性試験のガイドラインが異なりますので、それを分けるために、枝番を付けて、分けて記載しています。

現在、業界団体では、この作成要領をもとに、より具体的なマニュアルをつくる動きがありますが、通知としては、今回お示しした案に基づいて出したいと思います。

以上で説明を終わります。なお、意見の募集は7月 16 日までございますが、現時点で御不明な点や御意見があれば、お願ひいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございました。この資料は事前にお送りさせていただいておりますので、先生方、目を通していただいて、何かお気づきの点がございますでしょうか。

また、先ほど御説明にありましたように、後日、大体いつをめどにして御意見を申し上げればよろしいでしょうか。

○事務局 時間が非常に短くて申し訳ないのですが、2週間後の7月 16 日までという形で、御意見は一般薬担当あてに送っていただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○赤堀部会長 それでは、きょうは特に御発言ないようでしたら、7月の 16 日までに担当あてに御意見をいただきたいということでございます。よろしくお願ひいたします。

(2) 後発動物用医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン(案)について

○赤堀部会長 続きまして、その他の②になりますが、後発動物用医薬品の生物学的同等性試験のガイドライン(案)について、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。黒の No.10 を御用意願います。「後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(案)」となっております。

2ページをお開きいただけますでしょうか。生物学的同等性試験を行う目的は、先発動物用医薬品に対する後発動物用医薬品の治療学的な同等性を保証することにあります。生物学的同等性試験では、通常、先発動物用医薬品と後発動物用医薬品のバイオアベイラビリティを比較して、同じかどうかということで判断することになっております。それが困難な場合、またはバイオアベイラビリティの測定が治療効果の指標とならない——今のところは第1章の緒言のところの2行目から書かれてある内容でございます——ものについては、他の効果を裏づける薬理試験または主要効能に対する臨床効果を比較する試験ということになっております。

本動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関しましては、以前から *in vitro* の試験でございます溶出試験のガイドラインのみが動物用では存在しております、本ガイドラインは人用の医薬品を参照して行ってきたところですが、VICH 等、いろいろな事情がございまして、生物学的同等性試験の本ガイドラインを作成するということになっております。

本ガイドラインの基本的な骨格は、日本の人用医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインをもとにいたしまして、EU や FDA のガイドラインを参考としまして作成しております。

人のガイドラインを改正しましたポイントとしましては、動物に合わせた投与方法等の試験方法の訂正、それから食用動物におきましては残留確認試験を追加しているという点が異なっております。

本ガイドラインの構造といたしましては、A、B、C、Dと分かれております、Aは通常の経口製剤と腸溶性の製剤。Bは経口の除放性製剤。Cは非経口製剤。これは局所適用製剤を除く、例えば注射剤とかプアオン剤、乳房注入剤等が含まれます。

それから、生物学的同等性試験が免除される製剤ということで、注射時に水溶液である静脈用注射剤。これは静脈内にそのまま注入されますので、すべて血中に入っていくということで、不要ということになっております。

生物学的同等性試験の原則といたしましては、以下2ページ～5ページぐらいまでのところを簡単に説明いたします。

対象動物を用いました血中濃度の同等性を評価する試験となっております。結果といたしましては、先発と後発医薬品の薬物動態パラメーターの平均値の差の 90% 信頼区間が $\log (0.8)$ ~ $\log (1.25)$ の間にいる場合に、生物学的同等だと判断するというのが基本となっておりま

す。

投与方法につきましては、原則としては単回で臨床最高用量を投与いたしまして、適切な時点で血液のサンプリングを行い、血中薬物動態を測定いたします。

その他実験方法の詳細をガイドラインで規定しておるところでございます。この本試験につきましては、基本的には動物を使ったクロスオーバーの試験を行うことによりまして、個体差に由来しますばらつきを除いて、統計的な信頼区間がいたずらに広くなることのないよう計画されている試験方法でございます。

それでは、6ページをお開き願います。IIIとIVにつきましては、薬力学的試験と臨床試験なのですが、薬力学的試験は、薬理効果を指標にしました治療学的同等性を証明する試験ということで、臨床試験は臨床効果を指標に治療学的同等性を証明する試験ということで規定しております。

薬力学的試験や臨床試験の詳細については、人でも余り詳しいものがございませんので、ここは省略させていただきたいと思います。

V. 「溶出試験」ですが、医薬品におきまして、溶出性というのは薬物吸収の最初の過程でございます。この時点における差というのは、生物学的同等性の差につながりやすいということから、溶出試験のデータは生物学的同等性を補足するために使用されております。ガイドラインの中身といたしましては、試験条件と判定方法について記載されているところでございます。

8ページをお開きください。残留確認試験についてですが、血中の約20%以内のずれというのが、実際の残留を保証するものではないということが、FDAで言われておりますし、これについての報告もされております。それで、FDAにおきましても生物学的同等性試験において残留試験は必要だということになっておりますので、日本におきましても、残留試験ではちょっと厳しいということで、残留確認試験を課したいと考えております。

残留確認試験は、現在ございます残留試験のガイドラインに従いまして、動物種3頭または3群、鶏の場合には1頭から採材できない場合がございますので、3群以上を用いまして、休薬期間または使用禁止期間経過時点におきまして、MRL以上に残留していないということを確認する必要がある試験として位置づけております。

その後につきましては、12ページですが、非経口製剤の試験につきましては原則として以前の経口製剤のものと同じということで、やり方としてはほぼ同じと考えていただいていいと思います。

最後に、本ガイドラインにつきましては業界に対しまして2回説明会を行いまして、2回の意見聴取を行っております。現在、ほぼまとまっている状態です。今までに一般薬調査会で説明させていただきまして、意見を聴取しているところでございます。

本部会におきましても、意見を聴取させていただきまして、最終案の作成を行いたいと考えております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○赤堀部会長 ありがとうございました。

この部会では、きょうこの資料をいただいたわけですが、今の説明の中で何か御質問等ございますでしょうか。

中込先生、どうぞ。

○中込委員 これは多分ミスプリだと思うのですが、7ページの（2）の腸溶性製剤の表がございますね。②はpHが6.0じゃなくて、多分4.0のはずなので。前のページが4.0になっています。

○事務局 ここは間違いかもしれないで検討いたします。

○赤堀部会長 御指摘どうもありがとうございました。その他いかがでしょうか。

それでは、後日また委員の先生方から御意見をいただくということで、いつまでの期限とされますか。

○事務局 申し訳ないのですが、できれば先ほどのガイドラインと同じ期限でお願いしたいのです。

○赤堀部会長 約2週間ということですね。ということで、7月16日までに先生方の御意見をいただきたいということです。御意見を差し上げる部署は先ほどと同じで、よろしくお願ひいたします。

その他、特にございませんでしょうか。

○事務局 済みません、一つだけ。先ほどの意見を求める都合で、赤のNo.6と黒のNo.10についてお持ち帰りいただいて差し支えありませんので、ぜひお持ち帰りいただいて御意見、御検討いただければと思います。よろしくお願ひいたします。

○赤堀部会長 わかりました。ありがとうございました。

その他、事務局からございますか。

○岩本技術指導課長 特にございません。

○赤堀部会長 そうですか。

それでは、その他の項目で委員の先生方から何かございますでしょうか。どんなことでも結構ですが。

特になくないので、以上をもちまして、本日の議事を終了させていただきたいと思います。

7. 次回開催日について

○赤堀部会長 次回の開催日を決めておく必要があろうかと思いますが、事前に事務局の方で調べさせていただいておりますが、報告していただけますでしょうか。

○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。委員の皆様から連絡をいただきました結果をまとめましたところ、部会長の出席が可能であって、最も多くの委員

が出席可能な日でありますのが、平成 22 年の 9 月 30 日の木曜日ですので、この日の午後の開催とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。資料 No.9 の後ろの方に 9 月、10 月のカレンダーがついておりますので、御参考になさってください。

○赤堀部会長 よろしいでしょうか。それでは一応、そのようにさせておいていただきたいと思います。

その他、事務局から何かございますか。

○事務局 特にございません。

8. 閉 会

○赤堀部会長 ありませんか。わかりました。

それでは、本日も長時間にわたりまして御審議いただき、ありがとうございました。5 時少し前ですが、久しぶりに時間内に終わることができました。どうもありがとうございました。